

Aus dem Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

(Direktor: Herr Univ.- Prof. Dr. med. M. Nauck)

der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

**Assoziationen von Sexualhormonen mit physischen, laborchemischen
und bildgebenden Parametern der Anthropometrie bei Frauen und
Männern aus der Allgemeinbevölkerung**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2020

vorgelegt von:
Tom Seyfart
geb. am: 21.03.1990
in: Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: Prof. Dr. rer. med. habil. Robin Haring

2. Gutachter: Prof. Achim Peters

Ort, Raum: Greifswald, Universitätsklinikum Raum P0.22

Tag der Disputation: 17.08.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
1. Einleitung	7
2. Methodik	9
2.1 Studienpopulation	9
2.2 Anthropometrische Messungen	11
2.3 Sexualhormonmessungen	11
2.4 Kernspintomographie-Messungen des Bauchfettgewebes	12
2.5 Kovariablen	13
3. Statistische Analysen	15
4. Ergebnisse	16
5. Diskussion	21
6. Fazit	24
7. Zusammenfassung	25
8. Literaturverzeichnis	26
9. Anhang	29
9.1 Publizierter Fachartikel	29
9.2 Eidesstattliche Erklärung	43
9.3 Danksagung	44

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA Varianzanalysen

ASD Androstendion

ATC Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem

BMI Body-Mass-Index

DHEAS Dehydroepiandrosteronsulfat

HbA1C glykosyliertes Hämoglobin

HDL High-density Lipoprotein

LC-MS/MS Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie

MRT Magnetresonanztomographie

SE Standardfehler

SHBG Sexualhormon-bindendes Globulin

SHIP Study of Health in Pomerania

fT freies Testosteron

TT Gesamt-Testosteron

T2DM Diabetes Mellitus Typ 2

VIBE Volumen interpolierte atemstillstands Sequenz

WHR Verhältnis von Taillenumfang zu Hüftumfang

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1	9
Titel: Flussdiagramm der Studienpopulation	
Legende: DHEAS, Dehydroepiandrosteronsulfat; SHBG, Sexualhormon-bindendes Globulin; Code für das Anatomical Therapeutic Chemical Classification System für Urologicals: LO2B, und für Testosteron-5-alpha-Reduktase-Inhibitoren: G04CB.	
Abbildung 2	12
Titel: MRT-Nachbearbeitungsfigur mit Darstellung der Fettquantifizierung	
Legende: Axiale MRT des Bauchraums und des Beckens. Subkutanes Fettgewebe ist rot hervorgehoben, viszerales Fettgewebe ist grün hervorgehoben, anderes Fettgewebe ist gelb hervorgehoben.	
Abbildung 3	18
Titel: Assoziationen von Sexualhormonen mit BMI und Leptin	
Legende: Analyse von Testosteron, Estron, Androstendion und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) mit Body-Mass-Index (BMI) und Leptin bei Männern (oberer Teil) und Frauen (unterer Teil). Lineare Regression, angepasst an Alter, Geschlecht, Tabakkonsum, körperliche Aktivität, Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie und Cholesterin.	
Abbildung 4	19
Titel: Assoziationen von Sexualhormonen mit BMI und Leptin	
Legende: Mittelwerte des Body-Mass-Index (BMI) und Leptins nach Terzilen von Testosteron, Estron, Androstendion und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS). Varianzanalyse angepasst an Alter, Geschlecht, Tabakkonsum und körperliche Aktivität	

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1	15
Titel: Basischarakteristika mit den wichtigsten Merkmalen der gesamten Studienteilnehmer nach Geschlecht geordnet	
Fortlaufende Daten sind als Median angegeben (25. und 75. Perzentil). Nominale Daten sind als Prozentsätze angegeben. Es wurde ein X^2 -Test (Nominale Daten) oder Kruskal-Wallis-Test (Intervalldaten) durchgeführt.	
ASD Androstendion; DHEAS Dehydroepiandrosteronsulfat; HbA1c, glykiertes Hämoglobin A1c; SHBG, Sexualhormon-bindendes Globulin; T2DM, Typ-2-Diabetes mellitus	
 Tabelle 2	 16
Tittel: Assoziationen zwischen Sexualhormonen und anthropometrischen Parametern bei Männern und Frauen	
Die Daten sind Beta-Koeffizienten (Beta) und Standardfehler (SE) mit p-Werten. Das lineare Regressionsmodell wurde für Alter, Geschlecht, Tabakkonsum, körperliche Aktivität, Diabetes, Bluthochdruck und Cholesterin angepasst.	
ASD Androstendion; DHEAS, Dehydroepiandrosteronsulfat; SHBG, Sexualhormon-bindendes Globulin	

1. Einleitung

Die anhaltende Adipositas-Epidemie gilt als eines der schwerwiegendsten Gesundheitsprobleme weltweit. Laut WHO-Angaben sind weltweit mehr als 1,4 Milliarden Erwachsene übergewichtig und mehr als eine halbe Milliarde Erwachsene adipös. Adipositas verursacht 2,8 Millionen Todesfälle pro Jahr (1). Darüber hinaus hat sich die Prävalenz von Adipositas zwischen 1980 und 2008 nahezu verdoppelt (1). In Deutschland sind derzeit etwa 67% der Männer und 53% der Frauen übergewichtig (2). Zwischen 1998 und 2011 hat sich die Prävalenz von Übergewicht in Deutschland kaum geändert, während die Prävalenz von Adipositas vor allem bei Männern erheblich zugenommen hat (2). Frühere Untersuchungen zum Gesundheitszustand der deutschen Bevölkerung zeigten eine höhere Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in Nordostdeutschland, dem Untersuchungsgebiet der vorliegenden Arbeit (3). Es ist bekannt, dass Übergewicht und Adipositas stark mit den wichtigsten Risikofaktoren für erhöhte Morbidität und Mortalität zusammenhängen. Hierzu gehören vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebserkrankungen und Stoffwechselerkrankungen (4–7). Darüber hinaus existieren signifikante Zusammenhänge von Sexualhormonen mit anthropometrischen Parametern wie dem Body-Mass-Index (BMI) und dem Verhältnis von Taillenumfang zu Hüftumfang (WHR) (8–10), sowie Zusammenhänge mit Fettgewebshormonen (8,11). Diese Erkenntnisse werden unter anderem in der Therapie bestimmter Erkrankungen genutzt, zum Beispiel bei der Hormonersatztherapie. Die Hormonersatztherapie kann zu Änderungen von anthropometrischen Parametern führen (12,13), ist allerdings auch mit Risiken verbunden (14).

Die genannten Zusammenhänge spiegeln die enorme gesellschaftliche und therapeutische Bedeutung wider. Mit dieser Arbeit soll die aktuelle Studienlage erweitert werden. Es werden Zusammenhänge von Sexualhormon-Konzentrationen mit anthropometrischen Parametern, Magnetresonanztomographie-basierten Messgrößen und Fettgewebshormon-Konzentrationen untersucht. Bisherige epidemiologische Studien waren meist geschlechtsspezifisch oder wurden nur in ausgewählten, kleinen Studienpopulationen durchgeführt.

Darüber hinaus wurden Sexualhormonkonzentrationen routinemäßig nur durch Immunoassays quantifiziert, welche - im Gegensatz zu der Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) - im niedrigen Konzentrationsbereich bei Frauen nur eine begrenzte Genauigkeit und Spezifität bieten und somit die Zuverlässigkeit dieser Ergebnisse weiter einschränken. Die genannten Einschränkungen sollen überwunden werden, indem Frauen und Männern aus einer großen Stichprobe der Allgemeinbevölkerung untersucht werden, und die Sexualhormon-Konzentrationen mittels der genaueren LC-MS/MS gemessen werden. Weiterhin wird auf Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (MRT)-Daten der Probanden zugegriffen, was die Bestimmung zusätzlicher anthropometrischer Parameter und der Fettgewebsverteilung ermöglicht. Zu den untersuchten Sexualhormonen zählen Testosteron, freies Testosteron (fT), Estrogen, Estradiol, Androstendion (ASD), Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) und Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG). Zu den anthropometrischen Parametern zählen BMI, Taillenumfang, Hüftumfang, Taille-zu-Höhe-Verhältnis und WHR. Zu den MRT-basierten Messgrößen zählen viszerales Fettgewebe und subkutanes Fettgewebe. Zu den laborchemisch bestimmten Fettgewebshormonen zählen Leptin und Vaspin.

2. Methodik

2.1 Studienpopulation

Die Study of Health in Pomerania (SHIP) ist eine populationsbasierte Kohortenstudie aus Vorpommern, einer Region im Nordosten Deutschlands. Ausführliche Details zu Studiendesign, Rekrutierung der Kohorte und Methodik wurden bereits vorab publiziert (15). Eingeladen waren 8.826 Personen mit einem Alter von 20 bis 79 Jahren mit deutscher Staatsangehörigkeit und Hauptwohnsitz im Untersuchungsgebiet. 4.420 Personen (2.145 Männer) nahmen an den Ausgangsuntersuchungen von SHIP-TREND teil (Antwort 50,1%). Die Untersuchungen wurden zwischen September 2008 und September 2012 durchgeführt. Für diese Studie wurde eine Stichprobe von 1001 Probanden verwendet. Von diesen Probanden wurden Männer oder Frauen mit den folgenden Merkmalen ausgeschlossen (Überschneidung möglich): Selbst berichtete beidseitige Ovariectomie (n = 29), Einnahme von Testosteron-5 α -Reduktase-Inhibitoren (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) -Klassifizierung: G04CB; n = 1) oder Sexualhormon-Antagonisten (ATC L02B; n = 4) und fehlende Kovariablen oder Ergebnisdaten (n = 2). Darüber hinaus wurden alle Probanden mit fehlenden Sexualhormonen, Leptin oder anthropometrischen Messungen ausgeschlossen, was zu unterschiedlichen Stichprobengrößen zwischen 781 und 957 führte (Abb. 1). Alle Teilnehmer hatten vor der Erhebung der Daten eine schriftliche Einwilligung erteilt. Um den Anforderungen der Deklaration von Helsinki zu entsprechen, wurde das Studienprotokoll der Ethik-Kommission der Universität Greifswald vorgelegt und durch diese autorisiert.

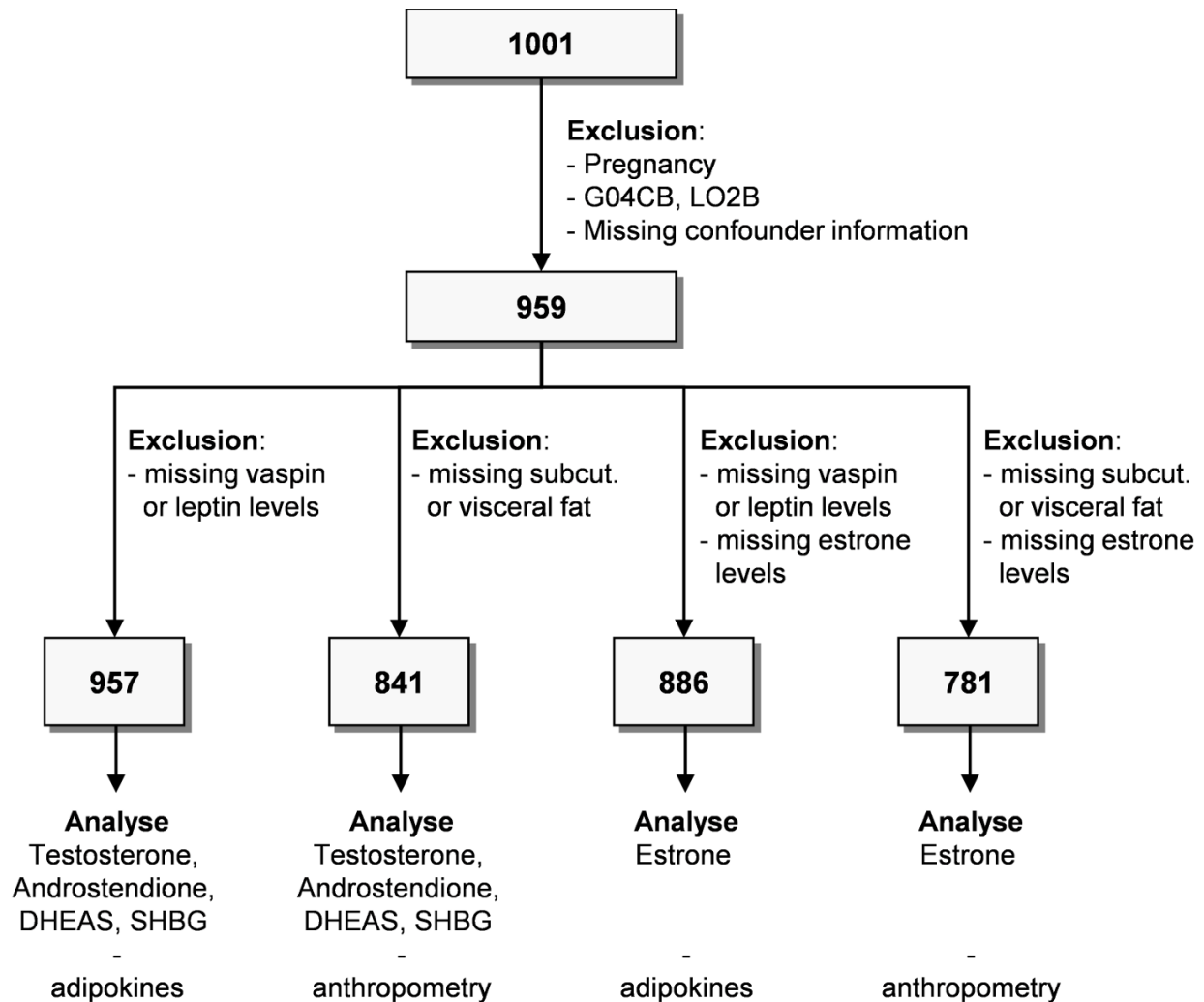


Abbildung 1: Flussdiagramm der Studienpopulation

Legende: DHEAS, Dehydroepiandrosteronsulfat; SHBG, Sexualhormon-bindendes Globulin; Code für das Anatomical Therapeutic Chemical Classification System für Urologicals: LO2B, und für Testosteron-5-alpha-Reduktase-Inhibitoren: G04CB.

2.2 Anthropometrische Messungen

Das Gewicht wurde mit Standard-Digitalwaagen ohne Schuhe und nur in leichter Kleidung (auf 0,1 kg genau) gemessen. Der Taillenumfang wurde (auf 0,1 cm genau) in der Mitte zwischen dem unteren Rippenrand und dem Beckenkamm in der horizontalen Ebene mit einem Maßband gemessen. Die Körpergröße wurde mit einem digitalen Ultraschallinstrument (auf 0,1 cm genau) gemessen. Der BMI wurde aus dem Körpergewicht in Kilogramm und der Höhe in Metern berechnet ($\text{BMI} = \text{kg} / \text{m}^2$).

2.3 Sexualhormonmessungen

Nüchternblutproben wurden aus der Vena cubiti entnommen und entweder für die sofortige Analyse oder für die Lagerung bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur weiteren Analyse vorbereitet. Wie zuvor beschrieben, wurden TT, ASD und Estrogene aus gefrorenen Proben mittels LC-MS/MS gemessen (16). Für TT und ASD war die Standardkurve bis zu $50,0\text{ nmol/l}$ linear. Die untere Bestimmungsgrenze war $0,25\text{ nmol/l}$. Die Intra- und Inter-Assay-Variationskoeffizienten betrugen $<10\%$ für den Bereich zwischen $0,3$ und 35 nmol/l . Für Estron und Estradiol betrug der Messbereich $25\text{--}2000\text{ pmol/l}$. Die untere Nachweisgrenze betrug $3,9$ und $8,0\text{ pmol/l}$. Die Ungenauigkeiten zwischen den Tests betrugen $5,3$, $3,8$ und $5,1\%$ für Estron und $5,4$, $3,7$ und $4,9\%$ bei Konzentrationen von 125 , 400 und 1500 pmol/l für Estradiol. Intra-Assay-Ungenauigkeiten betrugen für diese Konzentrationen $4,0$, $3,4$ und $5,0\%$ für Estron bzw. $3,1$, $3,5$ und $4,0\%$ für Estradiol. SHBG und DHEAS wurden mit dem Chemilumineszenz-Immunoassay Immulite 2000 XPi (Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Deutschland) mit einem Inter-Assay-Variationskoeffizienten von $3,5\%$ und $8,3\%$ bei niedrigem Niveau und $4,8\%$ bzw. $5,4\%$ auf hohem Niveau. FT wurde aus gemessenen TT und SHBG nach folgender Formel berechnet: $\text{fT (nmol/l)} = ((-a + \sqrt{b}) / c) / 10^{-9}$ mit $a = \text{SHBG (nmol/l)} - \text{TT (nmol/l)} + 23,43$ und $b = a^2 + (4 \times 23,43 \times \text{TT (nmol/l)})$, und $c = 2 \times 23,43 \times 10^9$ für eine durchschnittliche Albumin-Standardkonzentration von $4,3\text{ g/dl}$.

2.4 Kernspintomographie-Messungen des Bauchfettgewebes

Die standardisierte Ganzkörper-MRT wurde mit einem 1,5-Tesla-MR-System (Magnetom Avanto; Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Es beinhaltete eine T1-gewichtete, zweipunkt Dixon Volumen interpolierte Atemstillstands Sequenz (VIBE), welche in drei Abschnitten das volle Abdomen untersuchte (17). Es wurden nicht-verstärkte Multi-Echo-VIBE-Sequenzen analysiert, die mit einer Wiederholzeit von 7,5 ms, Echozeiten von 2,4 / 4,8 ms und 10° Flip-Winkel mit einer Voxelgröße von 1,64 × 1,64 × 4,0 mm und einer Schichtlücke von 0,8 mm aufgenommen wurden. Die MRT-Sequenzen wurden unter Verwendung eines Sichtfelds von 420 × 289 mm, einer Matrix von 256 × 120 und einer Bandbreite von 290 bis 300 Hz pro Pixel und paralleler Bildgebung (verallgemeinerte autokalibrierende, teilweise parallele Erfassung) mit einem effektiven Beschleunigungsfaktor von 2,0 aufgenommen. Jeder Abschnittsdatensatz wurde in der axialen Ebene während eines einzigen 19-sekündigen Atemstillstands erfasst. Die Quantifizierung von subkutanem und viszeralem Fettgewebe erfolgte mit der automatischen Gewebe- und Etikettiersoftware ATLAS und einer von der Universität Ulm selbst entwickelten Software (18). Die halbautomatische Bildanalyse bestand aus dem Ergebnis der ATLAS-Quantifizierung und einer anschließenden manuellen Korrektur, die von einem Arzt und einem Medizinstudenten nach einer Zertifizierung vorgenommen wurde. Fettgewebe beider Arme und Brustgewebe wurden von der quantitativen Bildanalyse ausgeschlossen. Intra- und Inter-Observer wurden in einer zufälligen Unterprobe von 5% berechnet. Die Intra-Observer-Variabilität wurde als Mittelwert und 1,96-facher Standardabweichung angegeben und betrug für das subkutane Fettgewebe von $-0,24 \pm 3,37\%$ bis $1,75 \pm 4,98\%$ und für das viszerale Fettgewebe von $-0,59 \pm 2,08\%$ bis $1,47 \pm 3,19\%$. Die Inter-Observer-Variabilität betrug $1,59 \pm 4,54\%$ für subkutanes Fettgewebe und $0,56 \pm 3,15\%$ für viszerales Fettgewebe. Die Korrelationsbereiche innerhalb der Klasse betrugen 0,998 für subkutane und 0,999 für viszerale Fettgewebe. Abbildung 2 zeigt die MRT-Nachbearbeitung mit Fettquantifizierung.

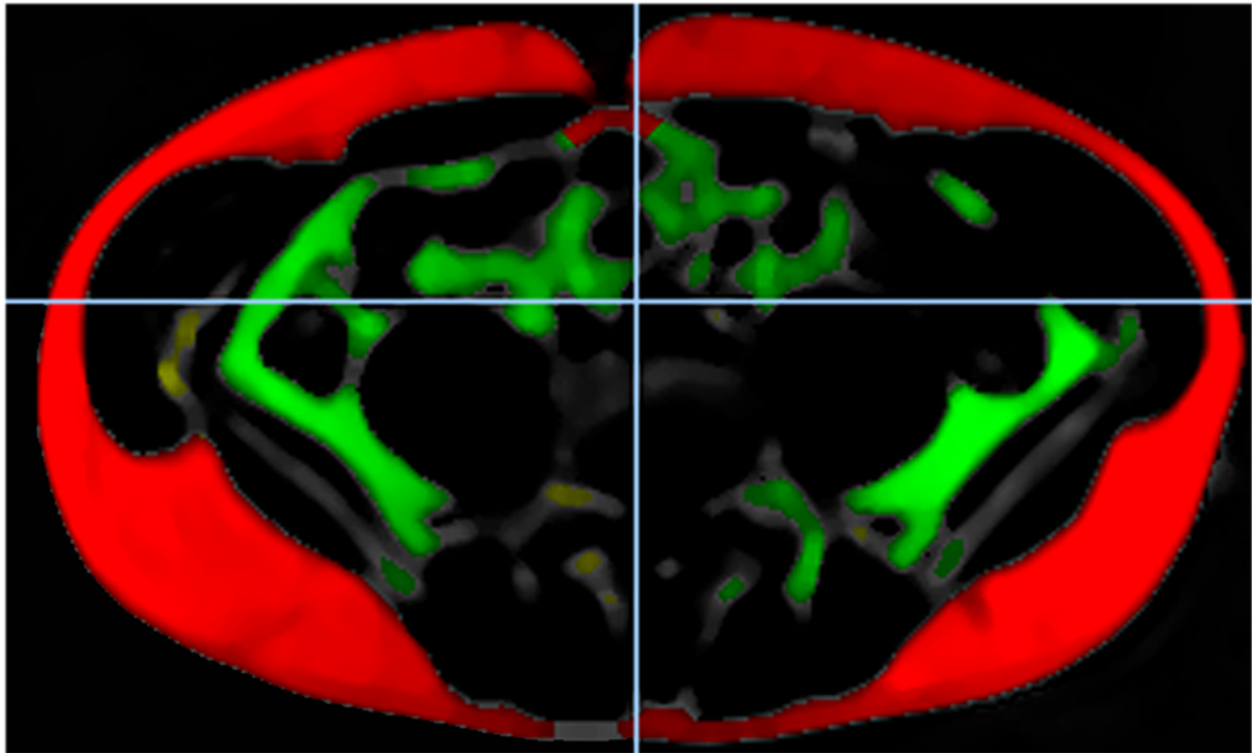


Abbildung 2: MRT-Nachbearbeitungsfigur mit Darstellung der Fettquantifizierung

Legende: Axiale MRT des Bauchraums und des Beckens. Subkutanes Fettgewebe ist rot hervorgehoben, viszerale Fettgewebe ist grün hervorgehoben, anderes Fettgewebe ist gelb hervorgehoben.

2.5 Kovariablen

Um die soziodemographischen Merkmale und die Verhaltensmerkmale zu beurteilen, wurden computergestützte persönliche Interviews durchgeführt. Es wurden Daten zu Geschlecht, Alter, Alkoholkonsum und körperlichem Training sowie Daten zu Vorerkrankungen und Krankheitsanamnese, Schwangerschaft, gynäkologischen Eingriffen und Medikamenteneinnahme erhoben. Zur Bestimmung des durchschnittlichen täglichen Alkoholverbrauchs wurden getränkespezifische Mengen an reinem Ethanol verwendet. Körperliche Inaktivität wurde definiert als weniger als eine Stunde körperliches Training pro Woche im Winter oder Sommer. In Bezug auf die Tabakkonsum wurde jeder Teilnehmer in eine von drei Kategorien eingeteilt: aktuelle, ehemalige und Nie- Raucher.

Der systolische und diastolische Blutdruck wurde nach einer Ruhezeit von mindestens fünf Minuten am rechten Arm von sitzenden Probanden unter Verwendung eines digitalen oszillometrischen Blutdruckmessgeräts (HEM-705CP, Omron Corporation, Tokio, Japan) gemessen. Es wurden drei Messungen mit einem Intervall von drei Minuten zwischen den Messungen durchgeführt. Es wurde der Mittelwert der zweiten und dritten Messung verwendet. Hypertonie wurde definiert als Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg oder Verwendung von Antihypertensiva (ATC-Codes C02, C03, C04, C07, C08, C09) (19). Kardiovaskuläre Erkrankung wurde aus einem Score aus den Diagnosen von Angina pectoris, peripherer Arterienerkrankung, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und / oder Herzinfarkt definiert. Selbstberichtete ärztliche Diagnosen, die Verwendung von Antidiabetika (ATC-Code A10) und / oder HbA1c $\geq 6,5\%$ und $<20\%$ wurden verwendet, um Typ-2-Diabetes mellitus zu definieren. Metabolisches Syndrom wurde aus Taillenumfang ≥ 120 cm, Blutdruck $\geq 130 / 85$ mmHg, blutdrucksenkender Medikamentenbehandlung, nicht-nüchterner Glukose $\geq 6,1$ mmol/l oder antidiabetischer Behandlung (ATC-Codes A10A, A10B), nicht-nüchternen Triglyceride $\geq 1,7$ mmol/l oder lipidsenkender Behandlung (ATC-Codes C10AB, A10AD) und / oder high-density Lipoprotein (HDL) Cholesterin $\leq 1,3$ mmol/l definiert. Diese Definition basiert auf dem Joint Scientific Statement zur Vereinheitlichung des metabolischen Syndroms (20). Selbstberichtete ärztliche Diagnosen wurden verwendet, um Dyslipidämie und / oder Krebserkrankungen zu definieren. Das Analysesystem Dimension Vista 500 (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) wurde zur Messung des Gesamtcholesterins und des HDL Cholesterins verwendet. Qualifiziertes technisches Personal führte alle Untersuchungen gemäß den Empfehlungen der Hersteller durch.

Frauen wurden unter Anwendung einer zuvor veröffentlichten Kategorisierung in prä- und postmenopausale Bereiche eingeteilt: Frauen im Alter zwischen 40 und 60 Jahren oder Frauen im Alter von <40 Jahren, welche einen Menstruationszyklus berichteten, wurden als prämenopausal eingestuft. Frauen im Alter zwischen 40 und 60 und Frauen im Alter von ≥ 60 Jahren, welche keinen Menstruationszyklus berichteten, wurden als postmenopausal eingestuft (21). Die Anwendung der oralen Kontrazeptiva (G03A) und / oder der Hormontherapie (G03C, G03D oder G03F) wurde anhand der ATC-Codes bewertet (16).

3. Statistische Analysen

Kategorische Daten sind in Prozent angegeben. Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Medianwert mit 25. und, 75. Perzentile angegeben. Für bivariate Vergleiche wurden der Kruskal-Wallis-Test (kontinuierliche Daten) oder der χ^2 -Test (nominelle Daten) zum Vergleich von Männern und Frauen verwendet. Alle Modelle wurden nach Geschlecht stratifiziert. Varianzanalysen (ANOVA) und multivariable Quantilregressionsmodelle wurden durchgeführt, um die unabhängigen Assoziationen von Sexualhormonen (Expositionsvariablen) als entweder kategoriale oder kontinuierliche Variablen mit anthropometrischen Markern, sowie mit Leptinkonzentrationen (Ergebnisvariablen) zu schätzen. In ANOVA wurden die Expositionsvariablen nach ihren Terzilen in drei Gruppen eingeteilt. Um mögliche nichtlineare Assoziationen zu erkennen, wurden Quantil-Regressionsmodelle mit eingeschränkten quadratischen Splines mit drei vorgegebenen Knotenpunkten, die sich am 5., 50. und 95. Perzentil befinden, mit dem Wahrscheinlichkeitsverhältnis-Test mit der Anpassung eines linearen Modells verglichen. ANOVA-Modelle wurden für Alter, Geschlecht, Tabakkonsum und Bewegungsmangel angepasst. Quantile-Regressionsmodelle wurden zusätzlich an Diabetes, Bluthochdruck und Cholesterin angepasst. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Statistische Analysen wurden mit der Software SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

Ein Überblick der Basischarakteristika mit den wichtigsten Merkmalen der gesamten Studienteilnehmer ist in Tabelle 1 dargestellt.

In Bezug auf anthropometrische Parameter hatten Frauen einen niedrigeren BMI, Taillenumfang, WHR und viszerales Fettgewebe, jedoch höheres subkutanes Fettgewebe im Vergleich zu Männern. In Bezug auf Laborparameter hatten Frauen niedrigeres TT, ASD und DHEAS, aber höheres Estron, Estradiol, SHBG und Leptin. Die Ergebnisse der multivariablen linearen Regressionsanalysen sind in Tabelle 2 und Abbildung 3 dargestellt.

Bei Männern wurden inverse Assoziationen zwischen allen anthropometrischen Parametern mit Testosteron gefunden: BMI (β -Koeffizient, Standardfehler (SE): -0,159, 0,037), Taillenumfang (β -Koeffizient, SE: -0,892, 0,292), WHR (β -Koeffizient, SE: -9,11E-04, 2,59E-04), subkutanes Fettgewebe (β -Koeffizient, SE: -0,156, 0,023), viszerales Fettgewebe (β -Koeffizient, SE: -0,145, 0,022) und Leptin (β -Koeffizient, SE: -0,046, 0,009). In ähnlicher Weise war ASD invers mit BMI (β -Koeffizient, SE: -0,294, 0,112), Taillenumfang (β -Koeffizient, SE: -0,892, 0,292), subkutanem Fettgewebe (β -Koeffizient, SE: -0,260, 0,065) und Leptin (β -Koeffizient, SE: -0,090, 0,018) bei Männern assoziiert. Darüber hinaus war DHEAS invers mit BMI (β -Koeffizient, SE: -0,680, 0,197), Taillenumfang (β -Koeffizient, SE: -1.460, 0.696) und Leptin (β -Koeffizient, SE: -0.085, 0.027) bei Männern assoziiert. Weiterhin war SHBG invers mit BMI (β -Koeffizient, SE: -0,075, 0,013), Taillenumfang (β -Koeffizient, SE: -0,184, 0,035), subkutanem Fettgewebe (β -Koeffizient, SE: -0,054, 0,010), viszerales Fettgewebe (β -Koeffizient, SE: -0,145, 0,022) und Leptin (β -Koeffizient, SE: -0,046, 0,009) bei Männern assoziiert. Außerdem wurde bei Männern kein signifikanter Zusammenhang zwischen Estron- und anthropometrischen Parametern gefunden.

Tabelle 1: Basischarakteristika mit den wichtigsten Merkmalen der gesamten Studienteilnehmer nach Geschlecht geordnet

Variable, Einheit	Frauen (N = 520)	Männer (N = 437)	P
Alter, Jahre	50,0 (41,0; 59,0)	50,0 (40,0; 60,0)	0,90
Testosterone, nmol/L	0,8 (0,6; 1,0)	17,4 (14,5; 20,7)	< 0,01
ASD, nmol/L	2,3 (1,7; 3,4)	2,8 (2,1; 3,7)	< 0,01
DHEAS, mg/L	1,0 (0,7; 1,5)	1,7 (1,0; 2,5)	< 0,01
Estron, nmol/L	119,5 (72,8; 228,0)	114,5 (94,3; 145,8)	0,34
Estradiol, nmol/L	216,8 (70,9; 429,5)	76,8 (60,6; 91,2)	< 0,01
SHBG, nmol/L	55,7 (42,1; 79,5)	36,1 (29,3; 45,7)	< 0,01
Leptin, ng/ml	17,8 (10,9; 28,1)	6,2 (3,5; 9,2)	< 0,01
BMI, kg/m ²	25,9 (23,1; 29,3)	27,6 (25,0; 29,9)	< 0,01
Taillenumfang, cm	80,5 (73,8; 89,0)	94 (86,2; 101,5)	< 0,01
WHR	0,82 (0,78; 0,86)	0,93 (0,88; 0,97)	< 0,01
Subkutanes Fett, L	8,0 (6,1; 10,8)	6,1 (4,7; 8,1)	< 0,01
Viszerales Fett, L	2,4 (1,7; 3,6)	4,9 (2,9; 6,9)	< 0,01
Raucher, %	22,1	22,9	< 0,01
Sportlich inaktiv, %	26,4	27,0	0,82
Orale Kontrazeption, %	15,4	-	-
Hormonersatztherapie, %	5,0	-	-
Hypertonie, %	66,7	56,1	< 0,01
T2DM, %	0,8	2,1	0,09
Metabolisches Syndrom, %	16,4	26,8	< 0,01
Systolischer Blutdruck, mmHg	116,5 (107,5; 127,5)	129,5 (121,0; 140,0)	< 0,01
Diastolischer Blutdruck, mmHg	74,0 (68,5; 79,5)	78,5 (72,5; 85,0)	< 0,01
Gesamtcholesterin, mmol/L	5,5 (4,9; 6,2)	5,4 (4,6; 6,1)	0,02
Triglyceride, mmol/L	1,4 (0,8; 1,6)	1,3 (0,9; 1,9)	< 0,01
Serum Glucose, mmol/L	5,1 (4,9; 5,5)	5,4 (5,1; 5,8)	< 0,01
HbA1c, %	5,1 (4,8; 5,5)	5,2 (4,9; 5,6)	< 0,01

Fortlaufende Daten sind als Median angegeben (25. und 75. Perzentil); Nominale Daten sind als Prozentsätze angegeben. Es wurde ein χ^2 -Test (Nominale Daten) oder ein Kruskal-Wallis-Test (Intervalldaten) durchgeführt. ASD, Androstendion; DHEAS, Dehydroepiandrosteronsulfat; SHBG, Sexualhormon-bindendes Globulin, BMI, Body-Mass-Index; WHR, Verhältnis von Taillenumfang zu Hüftumfang; T2DM, Typ-2-Diabetes mellitus; HbA1c, glykiertes Hämoglobin A1c

Tabelle 2: Assoziationen zwischen Sexualhormonen und anthropometrischen Parametern bei Männern und Frauen

Männer						
	BMI		Taillenumfang		WHR	
	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p
ASD	-0,294 (0,112)	0,01	-0,892 (0,292)	<0,01	-5,37E ⁻⁰³ (3,22E ⁻⁰³)	0,10
DHEAS	-0,680 (0,197)	0,00	-1,460 (0,696)	0,04	0,022 (0,014)	0,11
Estrogen	7,22E ⁻⁰³ (4,61E ⁻⁰³)	0,12	0,016 (0,011)	0,15	-4,98E ⁻⁰³ (2,19E ⁻⁰³)	0,02
SHBG	-0,075 (0,013)	<0,01	-0,184 (0,035)	<0,01	-1,01E ⁻⁰⁵ (4,34E ⁻⁰⁵)	0,82
Testosteron	-0,159 (0,037)	<0,01	-0,448 (0,077)	<0,01	-9,11E ⁻⁰⁴ (2,59E ⁻⁰⁴)	<0,01
	Subkutanes Fett		Viszerales Fett		Leptin	
	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p
ASD	-0,260 (0,065)	<0,01	-0,125 (0,093)	0,18	-0,090 (0,018)	<0,01
DHEAS	-0,266 (0,163)	0,10	-0,150 (0,122)	0,22	-0,085 (0,027)	0,00
Estrogen	-2,98E ⁻⁰³ (3,62E ⁻⁰³)	0,41	5,83E ⁻⁰³ (3,60E ⁻⁰³)	0,11	1,11E ⁻⁰⁴ (9,94E ⁻⁰⁴)	0,91
SHBG	-0,054 (0,010)	<0,01	-0,060 (0,007)	<0,01	-0,016 (0,003)	<0,01
Testosteron	-0,156 (0,023)	<0,01	-0,145 (0,022)	<0,01	-0,046 (0,009)	<0,01
Frauen						
	BMI		Taillenumfang		WHR	
	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p
ASD	-0,077 (0,206)	0,71	0,176 (0,496)	0,72	1,82E ⁻⁰³ (2,90E ⁻⁰³)	0,53
DHEAS	0,316 (0,404)	0,43	0,706 (0,901)	0,43	0,014 (0,005)	0,00
Estrogen	0,014 (0,005)	<0,01	6,47E ⁻⁰³ (4,29E ⁻⁰³)	0,13	1,36E ⁻⁰⁵ (1,19E ⁻⁰⁵)	0,26
Estrogen'	-1,98E ⁻⁰⁷ (7,27E ⁻⁰⁸)	0,01	-	-	-	-
SHBG	-0,132 (0,031)	<0,01	-0,333 (0,074)	<0,01	-1,30E ⁻⁰³ (3,64E ⁻⁰⁴)	<0,01
SHBG'	2,28E ⁻⁰⁵ (7,18E ⁻⁰⁶)	<0,01	5,63E ⁻⁰⁵ (1,69E ⁻⁰⁵)	<0,01	1,87E ⁻⁰⁷ (8,50E ⁻⁰⁸)	0,03
Testosteron	1,356 (0,615)	0,03	1,639 (1,296)	0,21	-2,05E ⁻⁰³ (8,43E ⁻⁰³)	0,81
	Subkutanes Fett		Viszerales Fett		Leptin	
	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p
ASD	-0,185 (0,194)	0,34	0,056 (0,052)	0,28	0,017 (0,031)	0,58
DHEAS	0,419 (0,309)	0,18	0,142 (0,104)	0,17	0,101 (0,054)	0,06
Estrogen	9,80E ⁻⁰³ (4,36E ⁻⁰³)	0,03	6,45E ⁻⁰⁵ (5,07E ⁻⁰⁴)	0,90	2,25E ⁻⁰³ (8,45E ⁻⁰⁴)	0,01
Estrogen'	-1,41E ⁻⁰⁷ (7,26E ⁻⁰⁸)	0,05	-	-	-3,17E ⁻⁰⁸ (1,30E ⁻⁰⁸)	0,02
SHBG	-0,121 (0,023)	<0,01	-0,064 (0,010)	<0,01	-0,016 (0,004)	<0,01
SHBG'	1,97E ⁻⁰⁵ (5,34E ⁻⁰⁶)	<0,01	1,12E ⁻⁰⁵ (2,13E ⁻⁰⁶)	<0,01	2,23E ⁻⁰⁶ (7,85E ⁻⁰⁷)	<0,01
Testosteron	0,549 (0,527)	0,30	0,247 (0,164)	0,13	0,174 (0,091)	0,06

Die Daten sind Beta-Koeffizienten (Beta) und Standardfehler (SE) mit p-Werten. Lineare Regressionsmodelle angepasst für Alter, Geschlecht, Tabakkonsum, körperliche Aktivität, Diabetes, Bluthochdruck und Cholesterin. ASD, Androstendion; DHEAS, Dehydroepiandrosteronsulfat; SHBG, Sexualhormon-bindendes Globulin, BMI, Body-Mass-Index; WHR, Verhältnis von Taillenumfang zu Hüftumfang

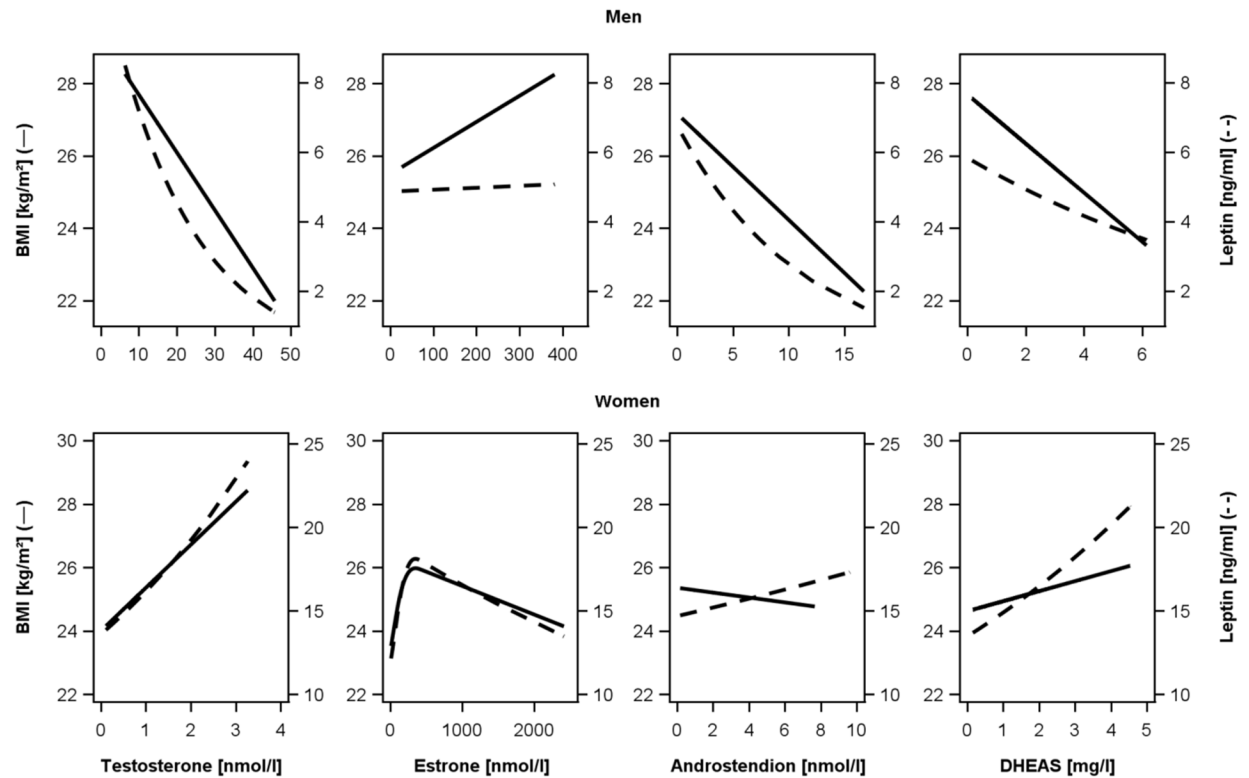


Abbildung 3: Assoziationen von Sexualhormonen mit BMI und Leptin

Legende: Analyse von Testosteron, Estron, Androstendion und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) mit Body-Mass-Index (BMI) und Leptin bei Männern (oberer Teil) und Frauen (unterer Teil). Lineare Regression, angepasst an Alter, Geschlecht, Tabakkonsum, körperliche Aktivität, Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie und Cholesterin.

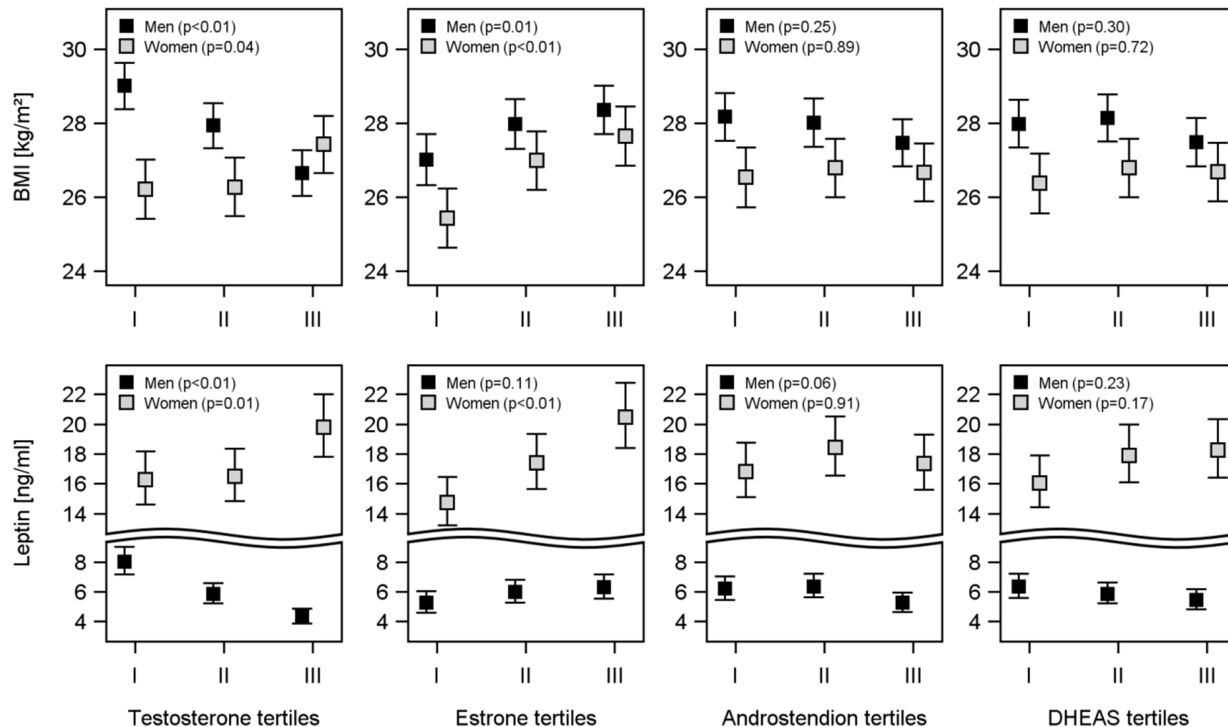


Abbildung 4: Assoziationen von Sexualhormonen mit BMI und Leptin

Legende: Mittelwerte von Body-Mass-Index (BMI) und Leptin nach Terzilen von Testosteron, Estron, Androstendion und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS). Varianzanalyse angepasst an Alter, Geschlecht, Tabakkonsum und körperlicher Aktivität.

Bei Frauen war Testosteron positiv mit dem BMI assoziiert (β -Koeffizient, SE: 1.356, 0.615). Estron war bei Frauen positiv mit BMI (β -Koeffizient, SE: 0,014, 0,005), subkutanem Fettgewebe (β -Koeffizient, SE: 9.80E-03, 4.36E-03) und Leptin (β -Koeffizient, SE: 2.25E-03, 8.45E-04) assoziiert. SHBG war bei Frauen invers mit BMI (β -Koeffizient, SE: -0,132, 0,031), Taillenumfang (β -Koeffizient, SE: -0,333, 0,074), WHR (β -Koeffizient, SE: 1.30E-03, 3.64E-04), subkutanem Fettgewebe (β -Koeffizient, SE: -0.121, 0.023), viszeralem Fettgewebe (β -Koeffizient, SE: -0.064, 0.010) und Leptin (β -Koeffizient, SE: -0,016, 0,004) assoziiert. In ähnlicher Weise zeigten sich diese Ergebnisse in auch ANOVA (Abb. 4): Bei Männern waren Testosteron, ASD und DHEAS invers mit BMI und Leptin assoziiert, während Estron positiv mit BMI und Leptin assoziiert war. Bei Frauen waren alle Sexualhormone positiv mit BMI und Leptin in ANOVA assoziiert (Abb.4).

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte Assoziationen von Sexualhormonen und anthropometrischen Parametern bei Frauen und Männern aus der Allgemeinbevölkerung. In Bezug auf Androgene zeigte sich, dass Testosteron bei Männern invers mit allen anthropometrischen Parametern und Leptin assoziiert war, während Testosteron bei Frauen positiv mit dem BMI assoziiert war. Die vorliegenden Ergebnisse stimmen mit früheren Querschnittsstudien überein, welche inverse Assoziationen von Testosteron mit mehreren anthropometrischen Markern bei Männern, insbesondere mit dem BMI und dem Verhältnis von Taille zu Hüfte, gezeigt haben (8–10). Dieser Effekt wird mit hohen Serumestrogenkonzentrationen in Verbindung gebracht, welche durch Aromatisierung von Testosteron im Fettgewebe erzeugt werden (22). Letzteres bewirkt, dass das Gonadotropin-Releasing-Hormon und das Luteinisierungshormon unterdrückt werden, wodurch wiederum die Produktion von Testosteron in den Hoden unterdrückt wird (23). Eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigte einen ursächlichen Effekt des BMI auf Testosteron bei Männern (24). Laut diesen Autoren ist zu erwarten, dass Maßnahmen zur Senkung des BMI auf Bevölkerungsebene Testosteron bei Männern erhöhen. In Bezug auf Estrogene stimmen die beobachteten positiven Assoziationen mit BMI, subkutanem Fettgewebe und Leptin bei Frauen mit früheren Studien überein (10,25). Es ist bekannt, dass fettleibige Männer nicht nur erhöhte Serumestrogene aufweisen (22), sondern auch geringere Konzentrationen von SHBG, was zu einem weiteren Anstieg der freien, nicht an SHBG gebundenen Estrogene führt (25,26). In Bezug auf SHBG zeigten die vorliegenden Ergebnisse, dass SHBG mit allen anthropometrischen Parametern und Leptin sowohl bei Männern als auch bei Frauen invers assoziiert war, bei Frauen zusätzlich noch mit Vaspin. Vorherige Studien zeigten ebenfalls inverse Assoziationen von SHBG mit anthropometrischen Parametern wie BMI, subkutanem Fettgewebe und Taillenumfang (8,10). Der Zusammenhang von niedrigen SHBG und erhöhtem Adipositas-Risiko wurde bereits beschrieben (25,26). In Bezug auf Fettgewebshormone zeigte sich, dass Testosteron bei Männern invers mit Leptin assoziiert war und, dass die Leptinkonzentrationen bei Frauen im generell höher waren, was mit früheren Studien übereinstimmt (11). Die Adipokine Leptin und Vaspin spielen eine wichtige Rolle bei der

Regulierung des Energiestoffwechsels und sie beeinflussen die Umwandlung von Sexualhormonen (27).

Die Auswirkungen von Sexualhormonen auf anthropometrische Parameter wurden bereits in Studien zur Hormonersatztherapie untersucht. Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien zeigten vorteilhafte Wirkungen für die Hormonersatztherapie mit Estrogen bei Frauen (12) und mit Testosteron bei Männern (13). Für die Testosteron-Therapie bei Männern umfassten diese Effekte eine Abnahme des Gesamtkörperfetts, des subkutanen Fettgewebes, eine Erhöhung der fettfreien Masse und der Muskelgröße und -stärke bei gesunden Männern sowie bei Männern mit Hypogonadismus (13). Weiterhin verbesserten sich nach 1-jähriger Hormonersatztherapie bei älteren Männern alle Aspekte der Sexualfunktion, die Laufweite, die Stimmung und depressive Symptome und die Knochendichte (14). In gleicher Weise zeigte eine Metaanalyse, dass die Estrogentherapie bei Frauen die Muskelmasse erhöhte, sowie den Taillenumfang und das Bauchfett nach der Menopause reduzierte (12). Einzelne Reviews und Meta-Analysen zeigten jedoch negative Auswirkungen der Testosteron-Therapie bei Männern, wie eine Zunahme des Hämoglobins und des Hämatokrits, eine Abnahme des HDL Cholesterins und erhöhtes Plaquevolumen der Koronararterien (14,28). Somit sind weitere Studien erforderlich, um das kardiovaskuläre Risiko einer langfristigen Hormonersatztherapie mit Testosteron zu bewerten.

Bei einem breiten Spektrum nicht übertragbarer Krankheiten wurde eine mit Übergewicht und Adipositas zusammenhängende Risikofaktor-Belastung, Morbidität und Mortalität beobachtet. Studien haben gezeigt, dass Übergewicht und Adipositas signifikant mit Hypertonie, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Typ-2-Diabetes, Schlaganfall, hohem Cholesterinspiegel, Asthma, Arthritis, bestimmten Krebserkrankungen und allgemein schlechtem Gesundheitszustand assoziiert sind (4). Personen die an Übergewicht oder Adipositas leiden, haben nicht nur ein höheres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für Krebserkrankungen (5,6) sondern auch ein höheres Gesamtsterblichkeitsrisiko (7).

In der gleichen Weise wie bei Übergewicht- und Adipositas-spezifischen anthropometrischen Parametern wurde gezeigt, dass auch Sexualhormone das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko vorhersagen, und somit als Biomarker dienen können. Studien zu diesem Thema zeigten, dass niedriges Testosteron bei Männern mit einem erhöhten Gesamtsterblichkeitsrisiko (29), erhöhtem Risiko für das Auftreten von Metabolisches Syndrom (30), erhöhtem Risiko für Typ-2-Diabetes mellitus (31) und erhöhtem kardiovaskuläres Risiko assoziiert ist (32). Weiterhin wurde in einigen Studien niedriges SHBG als Prädiktor für kardiometabolische Mortalität, Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 suggeriert (30,33). Jedoch zeigte eine bevölkerungsbasierte Mendel'sche Randomisierungsanalyse keine Anhaltspunkte für eine kausale Assoziation von Testosteron mit kardio-metabolischen Risikofaktoren oder Mortalität. Diese Studie suggerierte, dass zuvor beobachtete Assoziationen auf verbleibende Konfounder oder umgekehrte Kausalität zurückzuführen sein könnten (34). In dieser Hinsicht sind die spezifischen Mechanismen, die den metabolischen und den männlichen Hypogonadismus verbinden, bisher nicht vollständig geklärt. Niedriges Testosteron kann als eine von vielen nachteiligen Folgen von Übergewicht und Fettleibigkeit angesehen werden. Auf der anderen Seite könnte der Hypogonadismus selbst zur Ansammlung von überschüssigem Fett und zur Verringerung der insulinempfindlichen Muskelmasse und damit zu Übergewicht und Fettleibigkeit beitragen (35). Letztendlich ist der Stellenwert der Sexualhormonkonzentrationen, insbesondere von Testosteron bei jungen Männern und Männern im mittleren Alter, zur Vorbeugung von Krankheiten hoch einzuschätzen, und ermöglicht frühzeitige Maßnahmen für die Allgemeinbevölkerung (36).

Zu den Stärken der vorliegenden Arbeit gehören die große bevölkerungsbezogene Stichprobe, die Quantifizierung von Sexualhormonen durch Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie, eine umfassende Beurteilung anthropometrischer Parameter, einschließlich der durch MRT gemessenen, und eine hohe Qualitätssicherung, insbesondere bei der Standardisierung von Untersuchungsmethoden und Datenmanagement. Mögliche Einschränkungen können sich aus der Querschnittsdesign ergeben, die keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Kausalität zulässt. Auch ist die Generalisierbarkeit der Ergebnisse aufgrund der ausschließlich kaukasischen Studienstichprobe begrenzt.

Darüber hinaus könnte eine potenzielle Fehleinschätzung von selbst berichteten ärztlichen Diagnosen und Vorerkrankungen die externe Validität der Ergebnisse beeinträchtigt haben. Blutproben wurden den ganzen Tag über genommen. Eine frühere Untersuchung in SHIP zeigte jedoch nur geringe Unterschiede in den Gesamttestosteronspiegeln zwischen vor Mittag und nachmittags entnommenen Serumproben. Daher wird erwartet, dass diese Abweichung minimal ist (37). Zuletzt könnte die Aussagekraft der Sexualhormonkonzentrationen bei Frauen eingeschränkt sein, da Blutproben während jeder Phase des Menstruationszyklus entnommen wurden.

6. Fazit

Zusammenfassend erweiterte die vorliegende Arbeit die zuvor beschriebenen geschlechtsspezifischen Assoziationen zwischen Sexualhormonen und verschiedenen anthropometrischen Parametern für Übergewicht und Adipositas. Testosteron war invers mit allen anthropometrischen Parametern bei Männern assoziiert. Bei Frauen waren alle Sexualhormone positiv mit BMI und Leptin assoziiert. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede sollten sowohl bei der Festlegung von Referenzbereichen und klinischen Grenzwerten als auch bei weiteren Studien zu Sexualhormonen als Biomarker für Übergewicht und Adipositas sowie bei der Evaluierung des individuellen Risikos durch Übergewicht und Adipositas berücksichtigt werden. Zukünftige prospektive Kohortenstudien sowie interventionelle Studien sind erforderlich, um die molekularen Mechanismen der festgestellten Zusammenhänge zu untersuchen und ihre kausale Relevanz zu beurteilen.

7. Zusammenfassung

Assoziationen von Sexualhormonen mit physischen, laborchemischen und bildgebenden Parametern der Anthropometrie bei Frauen und Männern aus der Allgemeinbevölkerung

Hintergrund

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Assoziationen von Sexualhormonen und anthropometrischen Parametern bei Frauen und Männern aus der Allgemeinbevölkerung zu untersuchen.

Studiendesign und Methodik

Es wurden Querschnittsdaten von 957 Frauen und Männern aus der bevölkerungsbasierten Gesundheitsstudie in Pommern „Study of Health in Pomerania“ (SHIP) verwendet. Assoziationen von Sexualhormonen mit physischen, laborchemischen und bildgebenden Parametern der Anthropometrie wurden in multivariablen Regressionsmodellen für die gesamte Stichprobe analysiert und nach Geschlecht stratifiziert. Sexualhormonmessungen umfassten Gesamttestosteron (TT), freies Testosteron (fT), Estron und Estradiol, Androstendion (ASD), Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) und Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG). Zu den anthropometrischen Parametern zählten Body-Mass-Index (BMI), Taillenumfang, Hüftumfang, Taille-zu-Höhe-Verhältnis und Taillen-Hüft-Verhältnis (WHR). Zu den Magnetresonanztomographie basierten Messgrößen zählten viszerales Fettgewebe und subkutanes Fettgewebe. Zu den laborchemisch bestimmten Fettgewebshormonen zählten Leptin und Vaspin.

Ergebnisse

Bei Männern wurden inverse Assoziationen zwischen allen berücksichtigten anthropometrischen Parametern mit TT gefunden: BMI (β -Koeffizient, Standardfehler (SE): -0,159, 0,037), Taillenumfang (β -Koeffizient, SE: -0,892, 0,292), subkutan Fettgewebe (β -Koeffizient, SE: -0,156, 0,023) und Leptin (β -Koeffizient, SE: -0,046, 0,009). Bei Frauen waren TT (β -Koeffizient, SE: 1,356, 0,615) und Estron (β -Koeffizient, SE: 0,014, 0,005) positiv mit dem BMI assoziiert. In Varianzanalysen waren BMI und Leptin bei Männern invers mit TT, ASD und DHEAS assoziiert, jedoch positiv mit Estron. Bei Frauen waren BMI und Leptin mit allen Sexualhormonen positiv assoziiert.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend bestätigte und erweiterte die vorliegende Arbeit die zuvor beschriebenen geschlechtsspezifischen Assoziationen zwischen Sexualhormonen und verschiedenen anthropometrischen Parametern für Übergewicht und Adipositas.

8. Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. World Health Organization. Genf, Schweiz. 2011.
2. Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. [Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013 May;56(5-6):786–94.
3. Völzke H, Alte D, Neuhauser H, Moebus S, Löwel H, Kohlmann T, et al. Risikopopulation Vorpommern. Ärztebl Mecklenbg-Vorpommern. 2007;17:49–53.
4. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. JAMA. 2003 Jan 1;289(1):76–9.
5. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nat Rev Cancer. 2004 Aug;4(8):579–91.
6. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. N Engl J Med. 2003 Apr 24;348(17):1625–38.
7. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CWJ. Body-Mass Index and Mortality in a Prospective Cohort of U.S. Adults. N Engl J Med. 1999 Oct 7;341(15):1097–105.
8. Allen NE, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Lifestyle and nutritional determinants of bioavailable androgens and related hormones in British men. Cancer Causes Control CCC. 2002 May;13(4):353–63.
9. Friedrich N, Rosskopf D, Brabant G, Völzke H, Nauck M, Wallaschofski H. Associations of anthropometric parameters with serum TSH, prolactin, IGF-I, and testosterone levels: results of the study of health in Pomerania (SHIP). Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc. 2010 Apr;118(4):266–73.
10. Vaidya D, Dobs A, Gapstur SM, Golden SH, Cushman M, Liu K, et al. Association of baseline sex hormone levels with baseline and longitudinal changes in waist-to-hip ratio: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Int J Obes. 2012 Dec;36(12):1578–84.
11. Luukkaa V, Pesonen U, Huhtaniemi I, Lehtonen A, Tilvis R, Tuomilehto J, et al. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Sep;83(9):3243–6.
12. Salpeter SR, Walsh JME, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. Diabetes Obes Metab. 2006 Sep;8(5):538–54.
13. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2005 Sep;63(3):280–93.
14. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Cauley JA, et al. Lessons From the Testosterone Trials. Endocr Rev. 2018 Jun 1;39(3):369–86.
15. Völzke H, Alte D, Schmidt CO, Lorbeer R, Friedrich N, et al. Cohort Profile: The Study of Health in Pomerania. Int J Epidemiol. 2011 Apr 1;40(2):294–307.

16. Haring R, Hannemann A, John U, Radke D, Nauck M, Wallaschofski H, et al. Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Feb;97(2):408–15.
17. Hegenscheid K, Kühn J, Völzke H, Biffar R, Hosten N, Puls R. Whole-Body Magnetic Resonance Imaging of Healthy Volunteers: Pilot Study Results from the Population-Based SHIP Study. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr*. 2009 Aug;181(08):748–59.
18. Müller H-P, Raudies F, Unrath A, Neumann H, Ludolph AC, Kassubek J. Quantification of human body fat tissue percentage by MRI. *NMR Biomed*. 2011 Jan 1;24(1):17–24.
19. Mancia G, Backer GD, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007 Jun 1;28(12):1462–536.
20. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640–5.
21. Schwarz S, Völzke H, Alte D, Schwahn C, Grabe HJ, Hoffmann W, et al. Menopause and determinants of quality of life in women at midlife and beyond: the study of health in pomerania (SHIP). *Menopause N Y N*. 2007 Feb;14(1):123–34.
22. Schneider G, Kirschner MA, Berkowitz R, Ertel NH. Increased Estrogen Production in Obese Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979 Apr 1;48(4):633–8.
23. Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Oct;79(4):997–1000.
24. Eriksson J, Haring R, Grarup N, Vandenput L, Wallaschofski H, Lorentzen E, et al. Causal relationship between obesity and serum testosterone status in men: A bi-directional mendelian randomization analysis. *PLOS ONE*. 2017 Apr 27;12(4):e0176277.
25. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Aug 20;95(16):1218–26.
26. Siiteri P, Hammond G, Nisker J. Increased availability of serum estrogens in breast cancer: a new hypothesis. Cold Spring Harb NY Lab Press. 1981;87–106.
27. Ahima RS, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Trends Endocrinol Metab*. 2000 Oct 1;11(8):327–32.
28. Fernández-Balsells MM et al. Adverse Effects of Testosterone Therapy in Adult Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun 1;95(6):2560–75.
29. Vikan T, Schirmer H, Njølstad I, Svartberg J. Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Tromsø Study. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2009 Sep;161(3):435–42.
30. Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, Schneider HJ, Tuomainen T-P, Haring R, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies. *PloS One*. 2014;9(7):e100409.

31. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006 Mar 15;295(11):1288–99.
32. Torkler S, Wallaschofski H, Baumeister SE, Völzke H, Dörr M, Felix S, et al. Inverse association between total testosterone concentrations, incident hypertension and blood pressure. *Aging Male*. 2011 Sep 1;14(3):176–82.
33. Haring R, Völzke H, Spielhagen C, Nauck M, Wallaschofski H. The role of sex hormone-binding globulin and testosterone in the risk of incident metabolic syndrome. *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Dec 1;20(6):1061–8.
34. Haring R, Teumer A, Völker U, Dörr M, Nauck M, Biffar R, et al. Mendelian randomization suggests non-causal associations of testosterone with cardiometabolic risk factors and mortality. *Andrology*. 2013 Jan 1;1(1):17–23.
35. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F, et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med*. 2011 Jan;8(1):272–83.
36. Haring R, Völzke H, Felix SB, Schipf S, Dörr M, Roszkopf D, et al. Prediction of metabolic syndrome by low serum testosterone levels in men: results from the study of health in Pomerania. *Diabetes*. 2009 Sep;58(9):2027–31.
37. Friedrich N, Völzke H, Roszkopf D, Steveling A, Krebs A, Nauck M, et al. Reference Ranges for Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate and Testosterone in Adult Men. *J Androl*. 2008 Nov 12;29(6):610–7.

9. Anhang

9.1 Publizierter Fachartikel

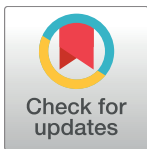
RESEARCH ARTICLE

Association of sex hormones with physical, laboratory, and imaging markers of anthropometry in men and women from the general population

Tom Seyfart¹, Nele Friedrich¹, Hanna Kische^{1*}, Robin Bülow², Henri Wallaschofski¹, Henry Völzke^{3,4}, Matthias Nauck^{1,4}, Brian G. Keevil⁵, Robin Haring^{1,6}

1 Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany, **2** Institute of Diagnostic Radiology and Neuroradiology, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany, **3** Institute for Community Medicine, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany, **4** German Centre for Cardiovascular Research (DZHK), University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany, **5** Department of Clinical Chemistry, University Hospital South Manchester, Manchester, United Kingdom, **6** European University of Applied Sciences, Faculty of Applied Public Health, Rostock, Germany

* hanna.kische@tu-dresden.de



OPEN ACCESS

Citation: Seyfart T, Friedrich N, Kische H, Bülow R, Wallaschofski H, Völzke H, et al. (2018) Association of sex hormones with physical, laboratory, and imaging markers of anthropometry in men and women from the general population. PLoS ONE 13 (1): e0189042. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189042>

Editor: Petter Bjornstad, University of Colorado Denver School of Medicine, UNITED STATES

Received: June 13, 2017

Accepted: November 19, 2017

Published: January 11, 2018

Copyright: © 2018 Seyfart et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Data are available at https://www.fvcm.med.uni-greifswald.de/dd_service/data_use_intro.php. Data are third party, and given the standardized data application process of the central data transfer office, others would be able to access the data in the same manner as the authors. All other relevant data are within the paper.

Funding: SHIP is part of the Community Medicine Research net (CMR) of the University of

Abstract

Objectives

The aim of this study was to evaluate the association of sex hormones with anthropometry in a large population-based cohort, with liquid chromatography-mass spectrometry (LCMS)-based sex hormone measurements and imaging markers.

Study design/Main outcome measures

Cross-sectional data from 957 men and women from the population-based Study of Health in Pomerania (SHIP) were used. Associations of a comprehensive panel of LCMS-measured sex hormones with anthropometric parameters, laboratory, and imaging markers were analyzed in multivariable regression models for the full sample and stratified by sex. Sex hormone measures included total testosterone (TT), free testosterone (fT), estrone and estradiol, androstenedione (ASD), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), and sex hormone-binding globulin (SHBG). Domains of anthropometry included physical measures (body-mass-index (BMI), waist circumference, waist-to-height-ratio, waist-to-hip-ratio, and hip circumference), laboratory measures of adipokines (leptin and vaspin), and magnet resonance imaging-based measures (visceral and subcutaneous adipose tissue).

Results

In men, inverse associations between all considered anthropometric parameters with TT were found: BMI (β -coefficient, standard error (SE): -0.159, 0.037), waist-circumference (β -coefficient, SE: -0.892, 0.292), subcutaneous adipose tissue (β -coefficient, SE: -0.156,

Greifswald, Germany, which is funded by the Federal Ministry of Education and Research (grants no. 01ZZ9603, 01ZZ0103, and 01ZZ0403), the Ministry of Cultural Affairs as well as the Social Ministry of the Federal State of Mecklenburg-West Pomerania. The funder had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

0.023), and leptin (β -coefficient, SE: -0.046, 0.009). In women TT (β -coefficient, SE: 1.356, 0.615) and estrone (β -coefficient, SE: 0.014, 0.005) were positively associated with BMI. In analyses of variance, BMI and leptin were inversely associated with TT, ASD, and DHEAS in men, but positively associated with estrone. In women, BMI and leptin were positively associated with all sex hormones.

Conclusion

The present population-based study confirmed and extended previously reported sex-specific associations between sex hormones and various anthropometric markers of overweight and obesity.

Introduction

The ongoing obesity epidemic is considered as one of the most serious public health problems worldwide. WHO data reports more than 1.4 billion adults to be overweight and more than half a billion adults to be obese worldwide. Thus, obesity causes 2.8 million deaths per year [1]. Furthermore, the global prevalence of obesity has nearly doubled between 1980 and 2008 [1]. In Germany, approximately 67% of men and 53% of women are overweight at present [2]. Between 1998 and 2011, the prevalence of overweight in Germany has not changed, whereas the prevalence of obesity has substantially risen, especially among men [2]. Previous investigations on health status of the German general population revealed a higher prevalence of overweight and obesity in north-east Germany, the study region of the present investigation [3].

It is well known, that overweight and obesity are strongly associated with major risk factors for increased morbidity and mortality [4]. Also, previous cross-sectional observational studies reported significant associations of sex hormones with anthropometric measures including body-mass-index (BMI) and waist-to-hip-ratio [5–7], as well as adipose tissue hormones such as leptin [8]. Additionally, meta-analyses of randomized controlled trials showed changes in anthropometry in both men and women under hormone replacement therapy, such as a decrease in fat mass [9, 10]. However, epidemiological studies to date were mostly sex-specific, or conducted within small, selected study samples only. Furthermore, sex hormones were routinely quantified by immunoassay, instead of liquid chromatography-mass spectrometry, which offer only limited precision and specificity in the low concentration range in women, and thus further limiting the reliability of previous findings.

Therefore, we addressed these limitations by investigating a population-based cohort of men and women with a comprehensive panel of liquid chromatography-mass spectrometry-measured sex hormones, including total testosterone (TT), free testosterone (fT), estrone, estradiol, androstenedione (ASD), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), and sex hormone-binding globulin (SHBG) in relation to different domains of anthropometry including physical measures such as BMI, waist circumference, waist-to-height-ratio, waist-to-hip-ratio, and hip circumference, laboratory measures such as adipose tissues cytokines leptin and vaspin, and magnet resonance imaging (MRI)-based measures such as visceral adipose tissue and subcutaneous adipose tissue.

Materials and methods

Study population

Data from the Study of Health in Pomerania (SHIP) were used. SHIP is a population-based cohort study focusing on an area in northeastern Germany. Study design and sampling methods were described previously [11]. 8,826 individuals with an age of 20–79 years with German citizenship and main residency in the study area were invited. 4,420 individuals (2,145 men) participated (response 50.1%) in baseline examinations of SHIP-TREND. Examinations were conducted between September 2008 and September 2012. A subsample of 1001 subjects was used for this study. Of these subjects we excluded men or women with the following conditions (overlap exists): self-reported bilateral oophorectomy ($n = 29$), intake of testosterone 5 α -reductase inhibitors (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification: G04CB; $n = 1$) or sex hormone antagonists (ATC L02B; $n = 4$) and missing covariate or outcome data ($n = 2$). Furthermore, all subjects with missing sex hormone, leptin or anthropometric measurements were excluded resulting in different study populations ranging from 781 to 957 subjects (Fig 1). All participants gave informed written consent prior to examination. This study protocol complies with the Declaration of Helsinki, and was approved by the Ethics Committee of the University of Greifswald.

Anthropometric measurements

Weight was measured (to the nearest 0.1 kg) with standard digital scales without shoes and in light clothing only. Waist circumference was measured (to the nearest 0.1 cm) midway between the lower rib margin and the iliac crest in horizontal plane with a tape measure. Height was measured (to the nearest 0.1 cm) with a digital ultrasound instrument. BMI was calculated from the body weight in kilograms and height in meters [$\text{BMI} = \text{kg} / \text{m}^2$].

Sex hormone measurements

Fasting blood samples were taken from the cubital vein before noon, and prepared for either instant analysis or for storage at -80°C for further analysis. As previously described, TT, ASD, and estrogens were measured from frozen aliquots with liquid chromatography-mass spectrometry [12]. For TT and ASD, the standard curve was linear up to 50.0 nmol/L. 0.25 nmol/L was the lower limit of quantitation. Intra- and inter-assay coefficients of variation were $<10\%$ for the range between 0.3–35 nmol/L. For estrone and estradiol the measurement range was 25–2000 pmol/L. The lower limit of detection was 3.9 and 8.0 pmol/L. Inter-assay imprecisions were 5.3, 3.8 and 5.1% for estrone and 5.4, 3.7 and 4.9% at concentrations of 125, 400 and 1500 pmol/L for estradiol. Intra-assay imprecisions were 4.0, 3.4 and 5.0% for estrone and 3.1, 3.5 and 4.0% for estradiol for these concentrations, respectively. SHBG and DHEAS were measured with chemiluminescent immunoassay Immulite 2000 Xpi (Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Germany) with an inter-assay coefficient of variation of 3.5% and 8.3% at low level, and 4.8% and 5.4% at high level, respectively. FT was calculated from measured TT and SHBG: $[fT(\text{nmol/L}) = ((-a + \sqrt{b})/c)/10^{-9}$ with $a = \text{SHBG}(\text{nmol/L}) - \text{TT}(\text{nmol/L}) + 23.43$, $b = a^2 + (4 * 23.43 * \text{TT}(\text{nmol/L}))$ and $c = 2 * 23.43 * 10^9$ for a standard average albumin concentration of 4.3 g/dL.

Abdominal adipose tissue MRI measurements

Standardized whole body MRI was performed on a 1.5-T MR system (Magnetom Avanto; Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany including a T1-weighted, two-point Dixon volume interpolated breath-hold exam (VIBE) sequence at three stations covering the full abdomen

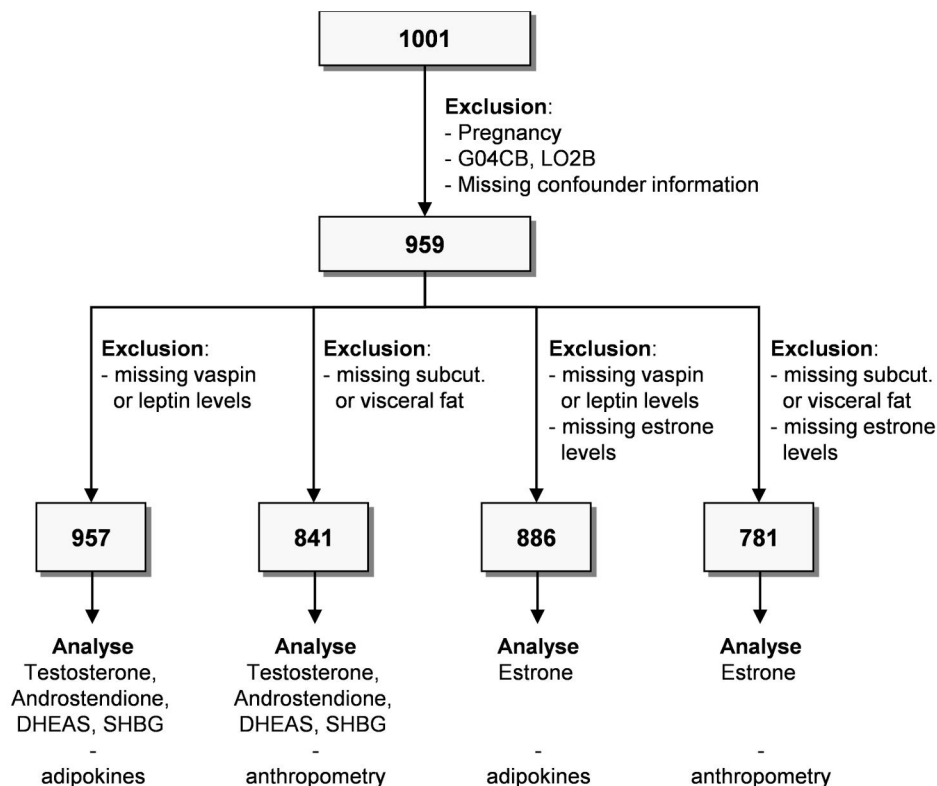


Fig 1. Flow chart of the study sample. DHEAS, dehydroepiandrosterone-sulfate; SHBG, sex hormone-binding globulin; Anatomical Therapeutic Chemical Classification System Code for Urologicals: LO2B and for Testosterone-5-alpha-reductase-inhibitors: G04CB.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189042.g001>

[13]. The present study analyzed unenhanced multi-echo VIBE sequences acquired with a repetition time (TR) of 7.5 (ms), echo times (TE) of 2.4/4.8 (ms), 10° flip angle with a voxel size of 1.64 x 1.64 x 4.0 mm and a slice gap of 0.8 mm. The MRI sequences were acquired using a field of view, 420 x 289 mm; matrix, 256 x 120; bandwidth of 290 and 300 Hz per pixel and parallel imaging (generalized auto-calibrating partially parallel acquisition) with an effective acceleration factor of 2.0. Each station data set was acquired in the axial plane during a single 19-second breath hold.

The quantification of subcutaneous and visceral adipose tissue was performed with the automatic tissue and labeling analysis software ATLAS and an in-house developed software from the University of Ulm [14]. Thus, three stations were composed according to the magnetic resonance table position. The semiautomated image analysis comprised a reading consisting of ATLAS quantification and a subsequent manual correction applied from a medical doctor and a medical student after certification. Adipose tissue of both arms and breast tissue were excluded from quantitative image analysis. Intra- and inter-observer were calculated in a random subsample of 5%. The intra-observer variability was given as mean and 1.96 standard deviation and ranges from $-0.24 \pm 3.37\%$ to $1.75 \pm 4.98\%$ for the subcutaneous adipose tissue and from $-0.59 \pm 2.08\%$ to $1.47 \pm 3.19\%$ for the visceral adipose tissue. The inter-observer variability was $1.59 \pm 4.54\%$ for subcutaneous adipose tissue and $0.56 \pm 3.15\%$ for the visceral adipose tissue. Intra-class-correlation ranges were 0.998 for subcutaneous and 0.999 for visceral adipose tissue. Fig 2 presents the MRI post-processing, depicting the fat quantification pipeline.

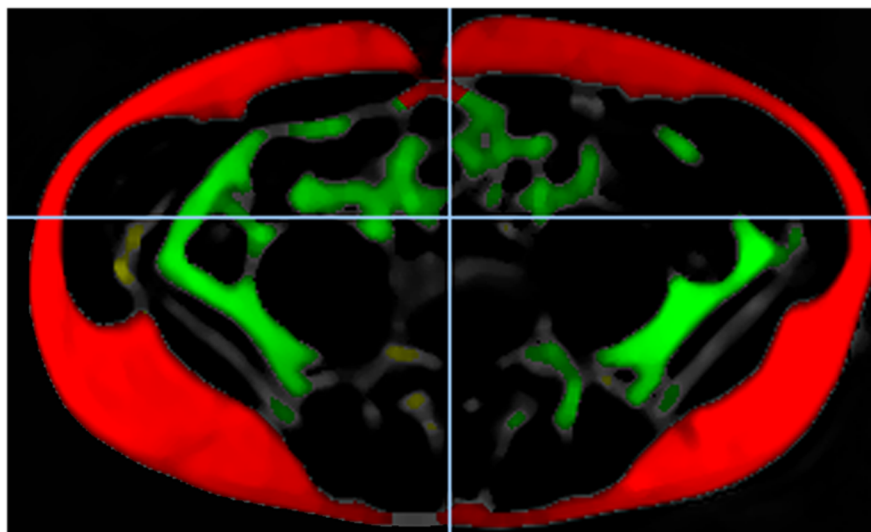


Fig 2. MRI post-processing figure depicting the fat quantification pipeline. Subcutaneous adipose tissue is highlighted red, visceral adipose tissue is highlighted green, other fat tissue is highlighted yellow.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189042.g002>

Covariables

To assess socio-demographic and behavioral characteristics, a computer-assisted personal interview was conducted. Data on sex, age, alcohol consumption, and physical training were acquired, as well as data on medical history including pregnancy, gynecological surgery, bilateral oophorectomy, and medication use. Beverage-specific pure ethanol volume proportions were used to evaluate mean daily alcohol consumption. Physical inactivity was defined as less than one hour of physical training per week during winter or summer. Regarding smoking habits, every participant was placed in one of three categories: current, former, and never-smoker.

Systolic and diastolic blood pressure were measured after a resting period of at least five minutes on the right arm of seated subjects using an oscillometric digital blood pressure monitor (HEM-705CP, Omron Corporation, Tokyo, Japan). Three measurements were performed with an interval between the readings of three minutes. The mean of the second and third measurement was used. Hypertension was defined as blood pressure $\geq 140/90$ mmHg or use of antihypertensive medication (ATC codes C02, C03, C04, C07, C08, C09) [15].

A summative score consisting of diagnosis of angina pectoris, peripheral artery disease, heart failure, stroke, and/or myocardial infarction was used to define cardiovascular disease. Self-reported physician's diagnosis, use of antidiabetic medication (ATC code A10) and/or HbA1c $\geq 6.5\%$ and $< 20\%$ were used to define type 2 diabetes mellitus. Waist circumference ≥ 120 cm, blood pressure $\geq 130/85$ mmHg or self-reported antihypertensive drug treatment, non-fasting glucose ≥ 6.1 mmol/l or antidiabetic treatment (ATC codes A10A, A10B), non-fasting triglycerides ≥ 1.7 mmol/l or lipid-lowering treatment (ATC codes C10AB, A10AD), and/or high-density lipoprotein cholesterol ≤ 1.3 mmol/l were used for the assessment of metabolic syndrome and are premised on the Joint Scientific Statement to harmonize metabolic syndrome [16]. Self-reported physician's diagnoses were used to define dyslipidemia and/or cancer. Dimension Vista 500 analytical system (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Germany) was used to measure total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol. Skilled technical personnel performed all assays according to the manufacturers' recommendations.

Women were stratified into pre- and post-menopausal applying a previously published categorization: Women aged between 40 and 60 years or <40 years of age who reported menstrual cycle were classified as pre-menopausal. Women aged between 40 and 60 years and women ≥ 60 years of age who reported no menstrual cycle were classified as post-menopausal [17]. Use of oral contraceptive (G03A) and/or hormone therapy (G03C, G03D, or G03F) was assessed based on ATC codes [12].

Statistical analysis

Categorical data are given as percentage; continuous data are given as mean (standard deviation) or median (p25th, p75th). For bivariate comparisons the Kruskal-Wallis test (continuous data) or χ^2 -test (nominal data) were used to compare men and women. All models were stratified by sex. Analyses of variance (ANOVA) and multivariable quantile regression models were performed to estimate the independent associations of sex hormones (exposure variables) as either categorical or continuous variables with anthropometric markers as well as leptin levels (outcome variables). In ANOVA, exposure variables were categorized into three groups according to their tertiles. To detect possible nonlinear associations, quantile regression models with restricted cubic splines with three knots pre-specified located at the 5th, 50th and 95th percentile were compared by likelihood ratio test to the fit of a linear model. ANOVA models were adjusted for age, sex, smoking and physical inactivity. Quantile regression models were additionally adjusted for diabetes, hypertension, and cholesterol. A p-value of < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed with SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

Table 1 presents the baseline characteristics of the full study sample, stratified by sex.

With respect to anthropometric parameters women had lower BMI, waist-circumference, waist-to-hip-ratio, and visceral adipose tissue, but higher subcutaneous adipose tissue compared to men.

Regarding laboratory measures women had lower TT, ASD, and DHEAS, but higher estrone, estradiol, SHBG, and leptin. Results of the multivariable linear regression analyses are presented in Table 2 and Fig 3.

In men inverse associations between all considered anthropometric parameters with TT were found: BMI (β -coefficient, standard error (SE): -0.159, 0.037), waist-circumference (β -coefficient, SE: -0.892, 0.292), waist-to-hip-ratio (β -coefficient, SE: -9.11E^{-04} , 2.59E^{-04}), subcutaneous adipose tissue (β -coefficient, SE: -0.156, 0.023), visceral adipose tissue (β -coefficient, SE: -0.145, 0.022), and leptin (β -coefficient, SE: -0.046, 0.009). Similarly, ASD was inversely associated with BMI (β -coefficient, SE: -0.294, 0.112), waist-circumference (β -coefficient, SE: -0.892, 0.292), subcutaneous adipose tissue (β -coefficient, SE: -0.260, 0.065), and leptin (β -coefficient, SE: -0.090, 0.018) in men. Furthermore, DHEAS was inversely associated with BMI (β -coefficient, SE: -0.680, 0.197), waist-circumference (β -coefficient, SE: -1.460, 0.696), and leptin (β -coefficient, SE: -0.085, 0.027) in men. Additionally, SHBG was inversely associated with BMI (β -coefficient, SE: -0.075, 0.013), waist-circumference (β -coefficient, SE: -0.184, 0.035), subcutaneous adipose tissue (β -coefficient, SE: -0.054, 0.010), visceral adipose tissue (β -coefficient, SE: -0.145, 0.022), and leptin (β -coefficient, SE: -0.046, 0.009) in men. No significant association between estrone and anthropometric parameters were found in men. In women, TT was positively associated with BMI (β -coefficient, SE: 1.356, 0.615). Estrone was positively associated with BMI (β -coefficient, SE: 0.014, 0.005), subcutaneous adipose tissue (β -coefficient, SE: 9.80E^{-03} , 4.36E^{-03}), and leptin (β -coefficient, SE: 2.25E^{-03} , 8.45E^{-04}) in

Table 1. Baseline characteristics of the study population, stratified by sex.

Variable	Women (N = 520)	Men (N = 437)	P
Age, years	50.0 (41.0; 59.0)	50.0 (40.0; 60.0)	0.90
Total testosterone, nmol/L	0.8 (0.6; 1.0)	17.4 (14.5; 20.7)	< 0.01
Androstenedione, nmol/L	2.3 (1.7; 3.4)	2.8 (2.1; 3.7)	< 0.01
DHEAS, mg/L	1.0 (0.7; 1.5)	1.7 (1.0; 2.5)	< 0.01
Estrone, nmol/L	119.5 (72.8; 228.0)	114.5 (94.3; 145.8)	0.34
Estradiol, nmol/L	216.8 (70.9; 429.5)	76.8 (60.6; 91.2)	< 0.01
SHBG, nmol/L	55.7 (42.1; 79.5)	36.1 (29.3; 45.7)	< 0.01
Leptin, ng/ml	17.8 (10.9; 28.1)	6.2 (3.5; 9.2)	< 0.01
Body mass index, kg/m ²	25.9 (23.1; 29.3)	27.6 (25.0; 29.9)	< 0.01
Waist circumference, cm	80.5 (73.8; 89.0)	94 (86.2; 101.5)	< 0.01
Waist-to-hip-ratio	0.82 (0.78; 0.86)	0.93 (0.88; 0.97)	< 0.01
Subcutaneous fat, L	8.0 (6.1; 10.8)	6.1 (4.7; 8.1)	< 0.01
Visceral fat, L	2.4 (1.7; 3.6)	4.9 (2.9; 6.9)	< 0.01
Current smoking, %	22.1	22.9	< 0.01
Physical inactive, %	26.4	27.0	0.82
Oral contraceptive use, %	15.4	-	-
Hormone replacement therapy, %	5.0	-	-
Hypertension, %	66.7	56.1	< 0.01
T2DM, %	0.8	2.1	0.09
Metabolic syndrome, %	16.4	26.8	< 0.01
Systolic blood pressure, mmHg	116.5 (107.5; 127.5)	129.5 (121.0; 140.0)	< 0.01
Diastolic blood pressure, mmHg	74.0 (68.5; 79.5)	78.5 (72.5; 85.0)	< 0.01
Total cholesterol, mmol/L	5.5 (4.9; 6.2)	5.4 (4.6; 6.1)	0.02
Total triglycerides, mmol/L	1.4 (0.8; 1.6)	1.3 (0.9; 1.9)	< 0.01
Serum glucose, mmol/L	5.1 (4.9; 5.5)	5.4 (5.1; 5.8)	< 0.01
HbA1c, %	5.1 (4.8; 5.5)	5.2 (4.9; 5.6)	< 0.01

Continuous data are expressed as median (25th and 75th percentiles; nominal data are given as percentages. χ^2 -test (nominal data) or Kruskal-Wallis test (interval data) were performed. DHEAS, dehydroepiandrosterone-sulfate; HbA1c, glycated hemoglobin A1c; SHBG, sex hormone-binding globulin; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189042.t001>

women. SHBG was inversely associated with BMI (β -coefficient, SE: -0.132, 0.031), waist-circumference (β -coefficient, SE: -0.333, 0.074), waist-to-hip-ratio (β -coefficient, SE: $1.30E^{-03}$, $3.64E^{-04}$), subcutaneous adipose tissue (β -coefficient, SE: -0.121, 0.023), visceral adipose tissue (β -coefficient, SE: -0.064, 0.010), and leptin (β -coefficient, SE: -0.016, 0.004) in women. Similarly, we observed these results in ANOVA (Fig 4): In men, TT, ASD, and DHEAS were inversely associated with BMI and leptin, whereas estrone was positively associated with BMI and leptin. In women, all sex hormones were positively associated with BMI and leptin in ANOVA (Fig 4).

Discussion

The present cross-sectional study investigated associations of sex hormones and anthropometric markers in men and women from the general population.

With regard to androgens, we observed, that TT was inversely associated with all anthropometric parameters and leptin in men, whereas TT was positively associated with BMI in women. Our results are in line with previous cross-sectional observational studies, which have revealed inverse associations of TT with multiple anthropometric markers in men, in particular with BMI and waist-to-hip-ratio [5–7]. This effect has been linked to high serum estrogens,

Table 2. Association between sex hormones and anthropometry in men and women.

	MEN					
	Body-mass-index		Waist circumference		WHR	
	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p
Androstendione	-0.294 (0.112)	0.01	-0.892 (0.292)	< .01	-5.37E ⁻⁰³ (3.22E ⁻⁰³)	0.10
DHEAS	-0.680 (0.197)	0.00	-1.460 (0.696)	0.04	0.022 (0.014)	0.11
Estrone	7.22E ⁻⁰³ (4.61E ⁻⁰³)	0.12	0.016 (0.011)	0.15	-4.98E ⁻⁰³ (2.19E ⁻⁰³)	0.02
SHBG	-0.075 (0.013)	< .01	-0.184 (0.035)	< .01	-1.01E ⁻⁰⁵ (4.34E ⁻⁰⁵)	0.82
Testosterone	-0.159 (0.037)	< .01	-0.448 (0.077)	< .01	-9.11E ⁻⁰⁴ (2.59E ⁻⁰⁴)	< .01
	Subcutaneous fat		Visceral fat		Log(Leptin)	
	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p
	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p
Androstendione	-0.260 (0.065)	< .01	-0.125 (0.093)	0.18	-0.090 (0.018)	< .01
DHEAS	-0.266 (0.163)	0.10	-0.150 (0.122)	0.22	-0.085 (0.027)	0.00
Estrone	-2.98E ⁻⁰³ (3.62E ⁻⁰³)	0.41	5.83E ⁻⁰³ (3.60E ⁻⁰³)	0.11	1.11E ⁻⁰⁴ (9.94E ⁻⁰⁴)	0.91
SHBG	-0.054 (0.010)	< .01	-0.060 (0.007)	< .01	-0.016 (0.003)	< .01
Testosterone	-0.156 (0.023)	< .01	-0.145 (0.022)	< .01	-0.046 (0.009)	< .01
	WOMEN					
	Body-mass-index		Waist circumference		WHR	
	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p
Androstendione	-0.077 (0.206)	0.71	0.176 (0.496)	0.72	1.82E ⁻⁰³ (2.90E ⁻⁰³)	0.53
DHEAS	0.316 (0.404)	0.43	0.706 (0.901)	0.43	0.014 (0.005)	0.00
Estrone	0.014 (0.005)	< .01	6.47E ⁻⁰³ (4.29E ⁻⁰³)	0.13	1.36E ⁻⁰⁵ (1.19E ⁻⁰⁵)	0.26
Estrone'	-1.98E ⁻⁰⁷ (7.27E ⁻⁰⁸)	0.01	-	-	-	-
SHBG	-0.132 (0.031)	< .01	-0.333 (0.074)	< .01	-1.30E ⁻⁰³ (3.64E ⁻⁰⁴)	< .01
SHBG'	2.28E ⁻⁰⁵ (7.18E ⁻⁰⁶)	< .01	5.63E ⁻⁰⁵ (1.69E ⁻⁰⁵)	< .01	1.87E ⁻⁰⁷ (8.50E ⁻⁰⁸)	0.03
Testosterone	1.356 (0.615)	0.03	1.639 (1.296)	0.21	-2.05E ⁻⁰³ (8.43E ⁻⁰³)	0.81
	Subcutaneous fat		Visceral fat		Log(Leptin)	
	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p
	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p
Androstendione	-0.185 (0.194)	0.34	0.056 (0.052)	0.28	0.017 (0.031)	0.58
DHEAS	0.419 (0.309)	0.18	0.142 (0.104)	0.17	0.101 (0.054)	0.06
Estrone	9.80E ⁻⁰³ (4.36E ⁻⁰³)	0.03	6.45E ⁻⁰⁵ (5.07E ⁻⁰⁴)	0.90	2.25E ⁻⁰³ (8.45E ⁻⁰⁴)	0.01
Estrone'	-1.41E ⁻⁰⁷ (7.26E ⁻⁰⁸)	0.05			-3.17E ⁻⁰⁸ (1.30E ⁻⁰⁸)	0.02
SHBG	-0.121 (0.023)	< .01	-0.064 (0.010)	< .01	-0.016 (0.004)	< .01
SHBG'	1.97E ⁻⁰⁵ (5.34E ⁻⁰⁶)	< .01	1.12E ⁻⁰⁵ (2.13E ⁻⁰⁶)	< .01	2.23E ⁻⁰⁶ (7.85E ⁻⁰⁷)	< .01
Testosterone	0.549 (0.527)	0.30	0.247 (0.164)	0.13	0.174 (0.091)	0.06

Data are beta-coefficients (Beta) and standard error (SE) with p-values. Linear regression model were adjusted for age, sex, smoking, physical activity, diabetes, hypertension, and cholesterol. DHEAS, dehydroepiandrosterone-sulfate; SHBG, sex hormone-binding globulin; WHR, waist-to-hip-ratio.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189042.t002>

generated by aromatization of testosterone in adipose tissue [18], which in turn suppress gonadotropin-releasing hormone and luteinizing hormone, thereby suppressing testicular testosterone production [19]. A recently published study revealed a causal effect of BMI on serum testosterone in men [20]. According to these authors, population level interventions to reduce BMI are expected to increase serum testosterone in men.

With regard to estrogens, the presently observed positive associations with BMI, subcutaneous adipose tissue and leptin in women are in line with previous studies [7, 21]. As previously reported obese men not only showed increased serum estrogens [18], but also decreased concentrations of SHBG, and therefore leading to a further increase in free estrogens not bound to SHBG [21, 22].

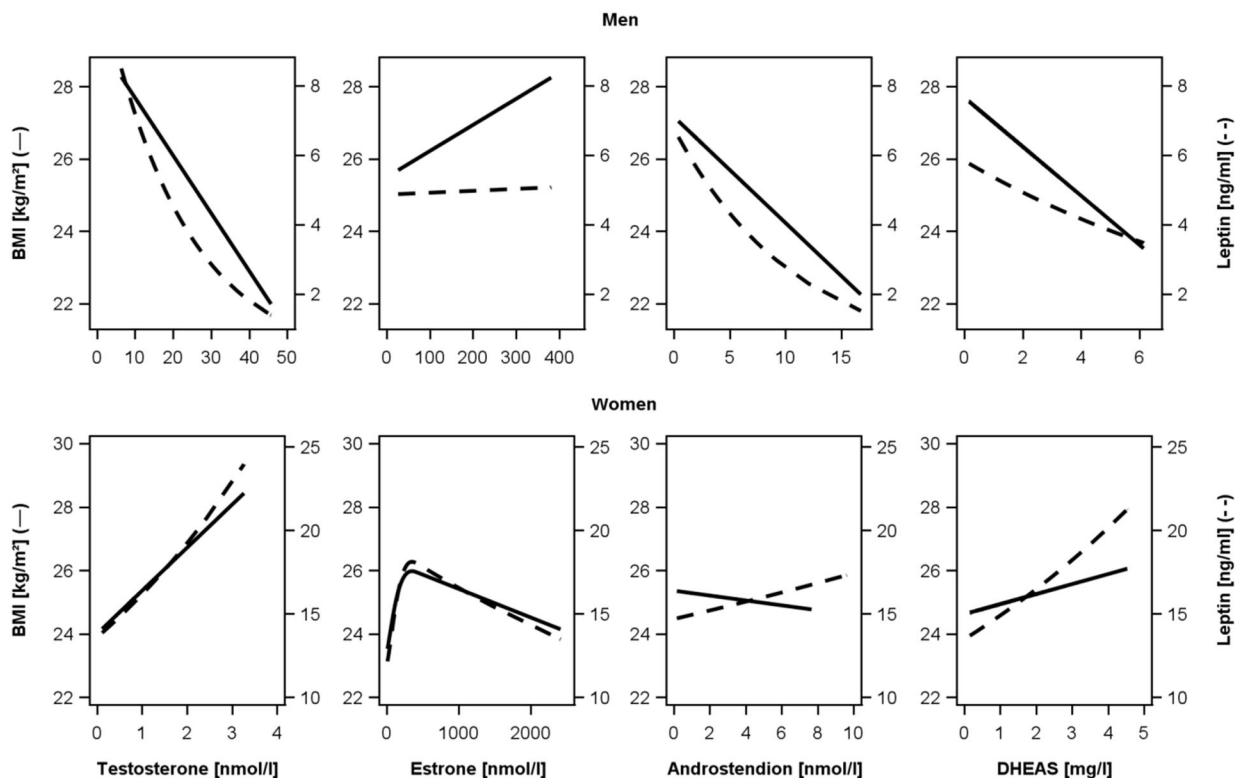


Fig 3. Associations of sex hormones with leptin. Analysis of testosterone, estrone, androstendione, and dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEAS) with body-mass-index (BMI) and leptin among men (upper part) and women (lower part). Linear regression adjusted for age, sex, smoking, physical activity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and cholesterol.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189042.g003>

Likewise, considering SHBG, our results showed that SHBG was inversely associated with all anthropometric parameters and leptin, in men and women, and also with vaspin in women. Previous studies revealed inverse associations of serum SHBG with multiple anthropometric parameters, such as BMI [5], subcutaneous adipose tissue, and waist-circumference [7]. The effect of low SHBG in increased obesity risk has been previously described [21, 22].

Regarding adipose tissue, previous studies showed, that this tissue produces adipokines and plays a key role in regulation of energy metabolism and influences sex hormone conversion [23]. Our results showed that testosterone was inversely associated with the adipokine leptin in men and leptin also being generally higher in women, which is in line with previous studies [8].

The effects of sex hormones on anthropometric parameters have previously been investigated in studies on hormone replacement therapy. Meta-analyses of randomized controlled trials showed beneficial effects for hormone replacement therapy with estrogens in women [9] and with testosterone in men [10]. For testosterone therapy in men, these effects include a decrease in body fatness measures such as total body fat, and subcutaneous adipose tissue, and an increase in fat free mass, muscle size and strength in healthy men as well as in hypogonadal men [10]. In the same way, a meta-analysis showed that estrogen therapy increased lean body mass, reduced waist circumference and abdominal fat in post-menopausal women [9]. However, a systematic review and meta-analysis showed adverse effects for testosterone therapy in men, such as an increase in hemoglobin, hematocrit, and a decrease in high-density lipoprotein cholesterol [24].

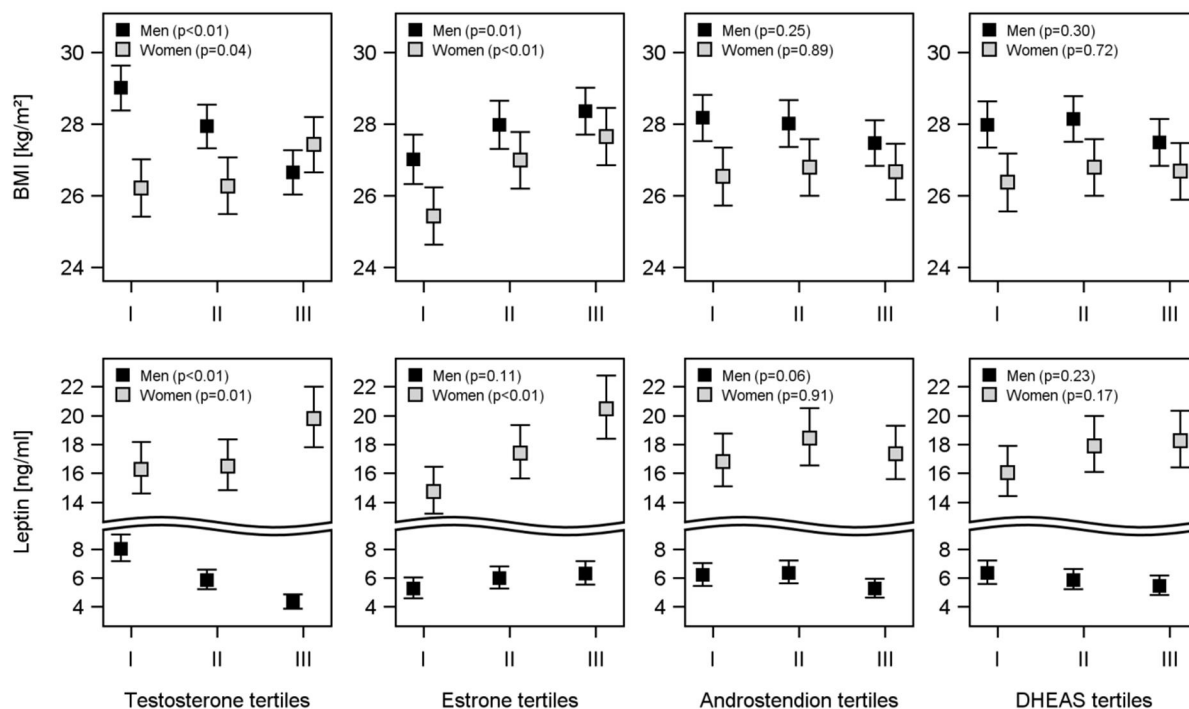


Fig 4. Associations of sex hormones with BMI and leptin levels. Estimated means of the body-mass-index (BMI) and leptin by tertiles of testosterone, estrone, androstenedione, and dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEAS). Analysis of variance was adjusted for age, sex, smoking, and physical activity.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189042.g004>

An overweight and obesity-related risk factor burden and morbidity has been observed for a wide range of non-communicable diseases. Previous studies showed that overweight and obesity are significantly associated with hypertension, cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, stroke, high cholesterol, asthma, arthritis, specific cancers, and poor health status in general [4]. In the same manner as overweight and obesity-related anthropometric parameters, sex hormones have previously been shown to serve as biomarkers and thus predict disease- and mortality-risk: Studies conducted on this subject suggested low serum testosterone in men as a potential biomarker for an increased risk of all-cause mortality [25], increased risk of prevalent and incident metabolic syndrome [26], increased risk of type 2 diabetes mellitus [27], and increased cardiovascular risk [28]. However, a population-based Mendelian randomization analysis revealed no evidence for causal associations of testosterone with cardio-metabolic risk factors or mortality: This study suggested that previously reported observational associations might have resulted from residual confounding or reverse causation [29]. Furthermore, previous studies also suggested low SHBG as a predictor for cardio-metabolic morbidity, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus [26, 30]. In this respect, the specific mechanisms linking metabolic and male hypogonadism have not been completely clarified to date. Low testosterone could be considered as one of many adverse consequences of overweight and obesity. On the other hand, according to a meta-analysis, hypogonadism could contribute to the accumulation of excess fat and to the reduction of insulin-sensitive muscular mass [31]. Thus, for the prevention of diseases, assessment of sex hormones, especially testosterone in young and middle-age men, may allow early interventions in the general population [32].

Strengths of the present study include the large population-based sample, quantification of sex hormones by liquid chromatography-mass spectrometry, a broad assessment of

anthropometric markers including those measured from MRI, and a high level of quality assurance, particularly in standardization of non-invasive examination methods and data management. Potential limitations may arise from the cross-sectional design, allowing no conclusions regarding causality. The generalizability of our findings is limited due to the exclusively Caucasian study sample. Furthermore, potential misclassification bias from self-reported health data might have reduced the external validity of our findings. Blood samples were taken throughout the day. However, a previous investigation in SHIP showed only minor differences in total testosterone levels between serum samples drawn before midday and afternoon, therefore, this variation is expected to be minimal [33]. Finally, the present findings may be limited by androgen measurements based on blood samples taken during any phase of the menstrual cycle. Since we did not assess the phase of the menstrual cycle, we were not able to adjust for this potential source of bias.

Conclusion

In conclusion, the present population-based study extended previously reported sex-specific associations between sex hormones and various anthropometric markers of overweight and obesity. TT was inversely associated with all considered anthropometric parameters in men, whereas all sex hormones were positively associated with BMI and leptin in women. These sex-specific differences should be noted in establishing reference ranges and clinical cut-off points, further studies regarding sex hormones as biomarkers for overweight and obesity, and to evaluate individual overweight and obesity-related risk factor burden. Future research from prospective cohort studies, as well as interventional trials, is needed to investigate the molecular mechanisms of these associations and to assess their causal direction.

Author Contributions

Conceptualization: Hanna Kische, Henri Wallaschofski, Henry Völzke, Robin Haring.

Data curation: Nele Friedrich.

Formal analysis: Nele Friedrich.

Methodology: Robin Bülow, Matthias Nauck, Brian G. Keevil.

Project administration: Hanna Kische.

Supervision: Robin Haring.

Writing – original draft: Tom Seyfart.

Writing – review & editing: Hanna Kische, Henry Völzke, Matthias Nauck, Robin Haring.

References

1. World Health Organisation. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2011.
2. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. [Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2013; 56(5–6):786–94. Epub 2013/05/25.
3. Völzke H, A D, Neuhauser H, Moebus S, Löwel H, Kohlmann T. Risikopopulation Vorpommern. Ärztebl Mecklenbg-Vorpommern. 2007; 17:49–53.
4. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. Jama. 2003; 289(1):76–9. Epub 2002/12/31. PMID: [12503980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12503980/).

5. Allen NE, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Lifestyle and nutritional determinants of bioavailable androgens and related hormones in British men. *Cancer causes & control: CCC*. 2002; 13(4):353–63. Epub 2002/06/21. PMID: [12074505](#).
6. Friedrich N, Roskopf D, Brabant G, Volzke H, Nauck M, Wallaschofski H. Associations of anthropometric parameters with serum TSH, prolactin, IGF-I, and testosterone levels: results of the study of health in Pomerania (SHIP). *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2010; 118(4):266–73. Epub 2009/07/18. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1225616> PMID: [19609846](#).
7. Vaidya D, Dobs A, Gapstur SM, Golden SH, Cushman M, Liu K, et al. Association of baseline sex hormone levels with baseline and longitudinal changes in waist-to-hip ratio: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *International journal of obesity (2005)*. 2012; 36(12):1578–84. Epub 2012/01/25. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.3> PMID: [22270378](#).
8. Luukkaa V, Pesonen U, Huhtaniemi I, Lehtonen A, Tilvis R, Tuomilehto J, et al. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998; 83(9):3243–6. Epub 1998/09/24. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.9.5134> PMID: [9745436](#).
9. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2006; 8(5):538–54. Epub 2006/08/22. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x> PMID: [16918589](#).
10. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clinical endocrinology*. 2005; 63(3):280–93. Epub 2005/08/25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02339.x> PMID: [16117815](#).
11. Volzke H, Alte D, Schmidt CO, Radke D, Lohrer R, Friedrich N, et al. Cohort profile: the study of health in Pomerania. *International journal of epidemiology*. 2011; 40(2):294–307. Epub 2010/02/20. <https://doi.org/10.1093/ije/dyp394> PMID: [20167617](#).
12. Haring R, Hannemann A, John U, Radke D, Nauck M, Wallaschofski H, et al. Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012; 97(2):408–15. Epub 2011/12/14. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2134> PMID: [22162468](#).
13. Hegenscheid K, Kuhn JP, Volzke H, Biffar R, Hosten N, Puls R. Whole-body magnetic resonance imaging of healthy volunteers: pilot study results from the population-based SHIP study. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2009; 181(8):748–59. Epub 2009/07/15. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109510> PMID: [19598074](#).
14. Muller HP, Raudies F, Unrath A, Neumann H, Ludolph AC, Kassubek J. Quantification of human body fat tissue percentage by MRI. *NMR in biomedicine*. 2011; 24(1):17–24. Epub 2010/07/31. <https://doi.org/10.1002/nbm.1549> PMID: [20672389](#).
15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2013; 34(28):2159–219. Epub 2013/06/19. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi151> PMID: [23771844](#).
16. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16):1640–5. Epub 2009/10/07. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644> PMID: [19805654](#).
17. Schwarz S, Volzke H, Alte D, Schwahn C, Grabe HJ, Hoffmann W, et al. Menopause and determinants of quality of life in women at midlife and beyond: the study of health in pomerania (SHIP). *Menopause (New York, NY)*. 2007; 14(1):123–34. Epub 2006/10/05. PMID: [17019378](#).
18. Schneider G, Kirschner MA, Berkowitz R, Ertel NH. Increased estrogen production in obese men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1979; 48(4):633–8. Epub 1979/04/01. <https://doi.org/10.1210/jcem-48-4-633> PMID: [429508](#).
19. Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994; 79(4):997–1000. Epub 1994/10/01. <https://doi.org/10.1210/jcem.79.4.7962311> PMID: [7962311](#).
20. Eriksson J, Haring R, Grarup N, Vandenput L, Wallaschofski H, Lorentzen E, et al. Causal relationship between obesity and serum testosterone status in men: A bi-directional mendelian randomization analysis. *PloS one*. 2017; 12(4):e0176277. Epub 2017/04/28. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176277> PMID: [28448539](#).

21. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003; 95(16):1218–26. Epub 2003/08/21. PMID: [12928347](#).
22. Siiteri P, H G, Nisker J. Increased availability of serum estrogens in breast cancer: a new hypothesis. Cold Spring Harb NY Cold Spring Harb Lab Press. 1981.
23. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2006; 14 Suppl 5:242s–9s. Epub 2006/10/06. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.317> PMID: [17021375](#).
24. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010; 95(6):2560–75. Epub 2010/06/09. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2575> PMID: [20525906](#).
25. Vikan T, Schirmer H, Njolstad I, Svartberg J. Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Tromso Study. *European journal of endocrinology*. 2009; 161(3):435–42. Epub 2009/06/23. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0284> PMID: [19542243](#).
26. Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, Schneider HJ, Tuomainen TP, Haring R, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies. *PloS one*. 2014; 9(7):e100409. Epub 2014/07/16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100409> PMID: [25019163](#).
27. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2006; 295(11):1288–99. Epub 2006/03/16. <https://doi.org/10.1001/jama.295.11.1288> PMID: [16537739](#).
28. Torkler S, Wallaschofski H, Baumeister SE, Volzke H, Dorr M, Felix S, et al. Inverse association between total testosterone concentrations, incident hypertension and blood pressure. *The aging male: the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2011; 14(3):176–82. Epub 2010/11/23. <https://doi.org/10.3109/13685538.2010.529194> PMID: [21087174](#).
29. Haring R, Teumer A, Volker U, Dorr M, Nauck M, Biffar R, et al. Mendelian randomization suggests non-causal associations of testosterone with cardiometabolic risk factors and mortality. *Andrology*. 2013; 1(1):17–23. Epub 2012/12/22. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2012.00002.x> PMID: [23258625](#).
30. Haring R, Volzke H, Spielhagen C, Nauck M, Wallaschofski H. The role of sex hormone-binding globulin and testosterone in the risk of incident metabolic syndrome. *European journal of preventive cardiology*. 2013; 20(6):1061–8. Epub 2012/06/20. <https://doi.org/10.1177/2047487312452965> PMID: [22711969](#).
31. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F, et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *The journal of sexual medicine*. 2011; 8(1):272–83. Epub 2010/09/03. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01991.x> PMID: [20807333](#).
32. Haring R, Volzke H, Felix SB, Schipf S, Dorr M, Roskopf D, et al. Prediction of metabolic syndrome by low serum testosterone levels in men: results from the study of health in Pomerania. *Diabetes*. 2009; 58(9):2027–31. Epub 2009/07/08. <https://doi.org/10.2337/db09-0031> PMID: [19581420](#).
33. Friedrich N, Volzke H, Roskopf D, Steveling A, Krebs A, Nauck M, et al. Reference ranges for serum dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone in adult men. *Journal of andrology*. 2008; 29(6):610–7. Epub 2008/07/05. <https://doi.org/10.2164/jandrol.108.005561> PMID: [18599883](#).

9.2 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, und keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

9.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen beteiligten Personen für die Unterstützung bei der Fertigstellung meiner Dissertation bedanken. Mein Dank gilt insbesondere Frau Dr. Hanna Kische und Herrn Prof. Dr. Robin Haring für die fortwährende und zu jeder Zeit sehr freundliche Betreuung. Frau PD Dr. Nele Friedrich danke ich für das Einbringen ihrer biomathematischen Kenntnisse. Herrn Robin Bülow danke ich für das Einbringen seiner radiologischen Kenntnisse. Ich danke Herrn Prof. Dr. Völzke für die Nutzung der SHIP-Daten, sowie allen Mitarbeitern des Instituts für Community Medicine Greifswald und den Mitarbeitern des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Greifswald. Ich bedanke mich bei allen Co-Autoren für die freundliche und kollegiale Zusammenarbeit.

Ich danke meinen Eltern, meinem Bruder Tim, meiner Oma Waltraud und meinen Freunden für die ständige Unterstützung während des Studiums und der Dissertation.